

Aus der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang
(Asthma- und Allergieklinik)
Chefarzt: Dr. med. Christian Virchow

ALLERGISCHE BRONCHO-PULMONALE ASPERGILLOSE

Beobachtungen zum klinischen Verlauf,
zur Therapie und Prognose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gunther Loytved
aus Berlin

1978

Aus der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang
(Asthma- und Allergieklinik)
Chefarzt: Dr. med. Christian Virchow

ALLERGISCHE BRONCHO-PULMONALE ASPERGILLOSE

Beobachtungen zum klinischen Verlauf,
zur Therapie und Prognose

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gunther Loytved
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Gert Kunkel

Korreferent: Professor Dr. med. H. Herxheimer



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 06. November 1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
0. EINLEITUNG	7-13
0.1. Kurzer historischer Rückblick	7
0.2. Probleme der Systematik und Fragestellung	9
1. MYKOLOGISCHE UND AEROBIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA DER SCHIMMELPILZGATTUNG ASPERGILLUS	14-26
1.1. Allgemeine Bemerkungen zur Aspergillus- Gattung	14-18
1.1.1. Phylogenetische Einordnung	14
1.1.2. Beschreibung	15
1.1.3. Fortpflanzung	16
1.1.4. Wachstumsbedingungen	16
1.1.5. Grösse und Antigenität	17
1.1.6. Eigenschaften	18
1.2. Vorkommen in der Mikrobiologie der Umwelt	19-26
1.2.1. Ort und geographische Lage	19
1.2.2. Tageszeitliche Schwankungen	21
1.2.3. Saisonale Schwankungen	21
1.2.4. Wetter- und klimabedingte Schwankungen	23
1.2.5. Exposition am Arbeitsplatz	24
1.2.6. Die Bedeutung der Aspergillussporen in der Mikroflora der Luft	25
1.2.7. Kritische Anmerkungen zu den Nachweis- verfahren und -möglichkeiten von Asper- gillussporen in der Umwelt	26

2. ALLGEMEINE AUSFUEHRUNGEN ZUM STAND DER KLINISCHEN PROBLEMATIK	27-33
2.1. Bedingungen für allergische Lungenerkrankungen	27
2.2. Allergische Reaktionstypen	28
2.3. Die allergische broncho-pulmonale Aspergillose und ihre diagnostischen Kriterien in der Literatur seit 1952	30
3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	34-41
3.1. Patienten	34
3.2. Material und Methoden	35
3.2.1. Fremd- und Einweisungsdiagnosen	35
3.2.2. Kriterien für atopische Familien- und Eigenanamnese	35
3.2.3. Funktionelle Messungen	35
3.2.4. Beurteilungskriterien der Bluteosinophilie	36
3.2.5. Sputumdiagnostik	36
3.2.5.1. Sputumeosinophilie	36
3.2.5.2. Aspergillus-Nachweis	36
3.2.6. Allergologische Methoden	36
3.2.6.1. Hauttestung	36
3.2.6.2. Provokationstests	38
3.2.6.3. Allergen-spezifischer IgE-Nachweis	38
3.2.7. Immunologische Methoden	39
3.2.7.1. Bestimmungen des Gesamt-IgE-Serumspiegels	39
3.2.7.2. Präzipitindiagnostik	40
3.2.8. Therapeutische Massnahmen	41

4. ERGEBNISSE

42-59

4.1.	Allgemeine Angaben zu den Patienten und Fremd- oder Einweisungsdiagnose	42
4.2.	Anamnestiche Angaben der Patienten	42
4.3.	Klinische Befunde	44
4.3.1.	Untersuchungsbefunde	44
4.3.2.	Röntgen-Thorax-Aufnahmen	45
4.3.3.	Sputumeosinophilie	45
4.3.4.	Aspergillus oder "plugs" im Sputum	46
4.3.5.	Bluteosinophilie	46
4.4.	Lungenfunktionelle, blutgasanalytische und elektrokardiographische Parameter	47
4.5.	Allergologische und immunologische Befunde	48
4.5.1.	Polyvalente Sensibilisierungen	48
4.5.2.	Intracutane Tests auf Asper- gillus fumigatus	48
4.5.3.	Provokationstests	51
4.5.4.	Bestimmungen des allergen-spezi- fischen und des Gesamt-IgE	52
4.5.5.	Serumpräzipitine auf Aspergillus fumigatus	54
4.6.	Therapie und Verlauf	55
4.7.	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	55

5. DISKUSSION

60-84

5.1.	Vorkommen und Verbreitung von Aspergillen und allergischer broncho-pulmonaler Asper- gillose	60
5.2.	Atopische Reaktionslage des Patienten	62
5.3.	Rezidivierende flüchtige Lungeninfiltrate	63
5.3.1.	Röntgenologische Aspekte	64

5.3.2.	Histopathologische Aspekte	66
5.4.	Mucöse, bräunliche Sputum-"plugs" mit Aspergillen (Mycelien und Konidien)	67
5.5.	Blut- und Sputumeosinophilie	69
5.6.	Hautreaktion auf Aspergillus fumigatus vom Typ I und Typ III	70
5.7.	Präcipitine auf Aspergillus fumigatus	72
5.8.	Provokationstests	73
5.9.	Nachweis vom allergen-spezifischen IgE auf Aspergillus fumigatus und vom Gesamt-IgE	74
5.10.	Diagnostische Kriterien nach PEPYS (1969) und ihre Erfüllbarkeit	76
5.11.	Therapie	79
5.12.	Verlauf	81
5.13.	Prognose	83
6.	ZUSAMMENFASSUNG	85-86
7.	ANHANG	87-118
7.1.	Kasuistik von 34 Patienten mit allergischer broncho-pulmonaler Aspergillose	87
7.2.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	115
7.3.	Verzeichnis der Abkürzungen	117
8.	LITERATURVERZEICHNIS	119-136
	LEBENS LAUF	
	DANKSAGUNG	

0. EINLEITUNG

Erkrankungen durch Schimmelpilze der Aspergillusgattung können verschiedene Organe des menschlichen Körpers, vor allem aber die Lunge befallen. So lassen sich über Schimmelpilzkrankheiten der Atemorgane zahlreiche Publikationen finden, die bis ins vorige Jahrhundert zurückreichen.

Nach Ansicht einiger Autoren (BASSERMANN 1963, PARTSCH 1971, RENOVANZ v DOBAY 1977) wird die Pilzätiologie bei differentialdiagnostischen Ueberlegungen häufig erst zuletzt erwogen. Gründe dafür sehen sie darin, dass das Wissen um derartige Erkrankungen nicht weit verbreitet ist, gut ausgerüstete mykologische Labors in grossen Lungenkliniken meist fehlen und dass es in Europa im Gegensatz zu Ländern der südlichen Hemisphäre keine obligat pathogenen Pilze gibt.

Unter den mykologischen bronchopulmonalen Infektionen in Westeuropa ist nach SCHOLER (1968) und PAUWELS et al. (1976) der Schimmelpilz Aspergillus mit seinen verschiedenen Spezies wahrscheinlich wichtigste Ursache. Japan und der europäische Raum mit britischen Inseln imponieren im Gegensatz zu den USA fast als Endemiegebiet (SEELIGER 1972).

0.1. Kurzer historischer Rückblick

Die Gattung Aspergillus wurde erstmals von MICHELLI Anfang des 18. Jahrhunderts beschrieben.

Beinahe 100 Jahre später berichtete MAYER von der Bronchusaspergillose bei Vögeln, und nach mehrfacher Bestätigung dieses Befundes wies RIVOLTA 1887 Aspergilli als Ursache einer Larynxschwellung beim Pferd nach.

BENNETT (1824) wird die Entdeckung der humanen Lungenaspergillose zugeschrieben, obgleich er selbst die Infektursache in einem *Penicillium*-Schimmelpilz sah. BAYER berichtete im gleichen Jahr von einem ähnlichen Erkrankungsfall.

Erst SLUYTER (1847) identifizierte Aspergilli bei der Erkrankung eines Menschen. 1856 erschien die Arbeit von VIRCHOW über die Aspergillose innerer Organe.

FRIEDREICH (1856) und FUERBRINGER (1876) fanden Aspergillus-Schimmelpilze in Kavernen lungentuberkulöser Patienten.

Neben Berichten über Aspergillus-Wachstum in tuberkulösen Kavernen und nach Lungeninfarkten erschienen auch Arbeiten über Aspergillus-Nachweis in festen Sputumpfropfen, obwohl post mortem in den histologischen Gewebsschnitten keine Pilzelemente diagnostiziert wurden.

RENON bezeichnete die Aspergillose als Berufskrankheit, weil vor allem Taubenzüchter und Landwirte befallen wurden. Er hob auch als erster hervor, dass asthmatische Beschwerden mit dieser Krankheit einhergehen. Ebenso betonte POPOFF (1887) bei rezidivierendem Lungenbefall neben dem Aspergillus-Befund im Sputum auch das Asthma.

Um 1930 gelang es verschiedenen Forschern, durch Hauttestungen Aufschluss über die allergische Reaktionsbereitschaft asthmatischer Patienten zu erlangen. Seitdem konnten Allergietests auch mit Aspergillus-Extrakten ausgeführt werden. (1)

In den 50er Jahren wurde die Bestimmung von Serumpräzipitinen auf Aspergilli möglich. 1969 hob PEPYS in einer zusammenfassenden Darstellung die "dual reaction" (Typ I und Typ III) auf *Aspergillus fumigatus* (A.fum.) im Hauttest hervor.

(1) Die historischen Angaben wurden den Arbeiten von FINSON et al. (1952) und POLEMANN et al. (1961) entnommen.

Seit 1967 können der Gesamt-IgE-Serumspiegel gemessen (ISHI-ZAKA & ISHIZAKA 1967, JOHANSSON 1967) und später auch allergen-spezifische IgE-Antikörper auf *A.fum.* nachgewiesen werden.

Während nach der Entdeckung des Schimmelpilzes *Aspergillus* mykologische Infekte von Lungen- und Bronchialgewebe bei Tier und Mensch beschrieben wurden, folgten später Beobachtungen über *Aspergillus*-Wachstum in präformierten Höhlen.

Aufgrund erweiterter diagnostischer Möglichkeiten fand in den letzten Jahrzehnten die allergische Komponente bei *Aspergillus*-Erkrankungen besondere Beachtung.

0.2. Probleme der Systematik und Fragestellung

*Aspergillus*befall von Lungengewebe und Bronchen ruft sehr unterschiedliche Erscheinungsbilder hervor.

Nach der damaligen Nomenklaturregel prägte 1856 VIRCHOW den Begriff:

- *Pneumomycosis aspergillina*

Beschreibungen weiterer Erkrankungsformen durch *Aspergilli* führten zu den Termini: *Mycosis aspergillina acutissima* (GRAWITZ 1880), *Pseudotuberculosis aspergillina* (DIEULAFOY et al. 1890) und *Aspergillom* (DEVÉ 1938). (2)

In Lehrbüchern und Uebersichtsarbeiten jüngster Zeit werden vornehmlich vier Formen der Aspergillose genannt:

1. Das *Aspergillom*
2. Die bronchiale (saprophytische) Aspergillose
3. Die pulmonale (invasive, disseminierte) Aspergillose
4. Die allergische Aspergillose

(2) Historische Angaben nach BASSERMANN 1963

Weitere Termini sind mit den oben erwähnten identisch - so das broncho-pulmonale Aspergillus-Mycetom mit dem Aspergillom -, oder sie überschneiden sich in ihrer Bedeutung, wie die nicht-allergische Bronchusaspergillose mit der bronchialen (saprophytischen) Aspergillose. Andere Krankheitsbilder und -begriffe gehen aus den vorgenannten hervor, wie die granulomatöse Lungenaspergillose und die Aspergillus-Sepsis aus der pulmonalen (invasiven, disseminierten) Aspergillose.

Die Differenzierung zwischen primären und sekundären Formen wird von verschiedenen Seiten abgelehnt, weil Schimmelpilzsporen sich nur auf vorgeschädigter Bronchialschleimhaut entwickeln, auf einem intakten und funktionstüchtigen Flimmerepithel aber nicht haften und gedeihen können.

Aus allergologischer Sicht bietet sich die Abgrenzung zwischen Erkrankungen mit allergischer Reaktionslage und Erkrankungen ohne allergische Reaktionslage an,

oder unter Berücksichtigung des Aspergillus-Sporenwachstums:

- Sporenvermehrung im Organismus
 - mit Sensibilisierung
 - ohne Sensibilisierung
- Ohne Sporenvermehrung im Organismus
 - mit Sensibilisierung. (3)

Eine allgemein anerkannte, einheitliche Terminologie besteht nicht. Die Aspekte, unter denen die vielfältigen Formen pulmonaler und bronchialer Erkrankungen durch Aspergilli betrachtet werden können, bleiben also unterschiedlich.

(3) Angaben zur Systematik nach HINSON et al. 1952, POLEMANN et al. 1961, HUSEBYE 1967, de HALLER 1968, SCHOLER 1968, WEGMANN 1968, CROFTON & DOUGLAS 1969, SYMMERS 1974, FERLINZ 1974, WORTMANN 1974, PAUWELS et al. 1976 und RE-NOVANZ & DOBAY 1977.

Unter den allergischen Lungen- und Bronchialerkrankungen durch Aspergillus-Sporen lässt sich folgende Differenzierung vornehmen:

1. Asthma bronchiale allergicum mit Sensibilisierungen auf Aspergillus, die meist mit Sensibilisierungen gegen zahlreiche andere Allergene kombiniert sind (Typ I-Reaktion).
2. Allergische broncho-pulmonale Aspergillose mit dualer Sensibilisierung auf A.fum., die das Atemwegsleiden dominierend beeinflusst (Typ I- u. Typ III-Reaktion).
3. Exogene allergische Alveolitis mit "Arthus"-ähnlicher Sensibilisierung z.B. nach Exposition von Aspergillus clavatus (Typ III-Reaktion).

Seit Erstbeschreibung der allergischen broncho-pulmonalen Aspergillose (ABPA) durch HINSON et al. (1952) trugen verschiedene Arbeitsgruppen eine umfangreiche Kasuistik zusammen und arbeiteten die diagnostischen Kriterien aus. Die ABPA wurde besonders detailliert in Grossbritannien erforscht und dokumentiert. PEPYS (1969) charakterisierte sie durch folgende Kriterien:

1. Atopische Reaktionslage (des Patienten)
2. Rezidivierende, flüchtige Lungeninfiltrate
3. Mucöse, bräunliche Sputum-"plugs" mit Aspergillen (Mycelien und Konidien)
4. Blut- und Sputumeosinophilie
5. Hautreaktion auf A.fum. vom Typ I und Typ III
6. Fräcipitine auf A.fum.
7. Typische zentrale, sacculäre Bronchiektasen (im fortgeschrittenen Krankheitsstadium).

Arbeiten aus Indien (KHAN et al. 1976), aus Japan (KONNO & SASAKI 1975), aus Australien (ADISESHAN et al. 1971) und den USA (REED et al. 1972) weisen auf die Bedeutung der ABPA auch ausserhalb des europäischen Raumes hin, lassen aber auch Zweifel an der Häufigkeit der Erkrankung aufkommen.

ADISESHAN et al. (1971) meinen, dass die ABPA in Sydney/Australien selten ist. Von keinem ihrer Patienten wurden alle diagnostischen Kriterien erfüllt. KONNO & SASAKI (1975) können nur wenige Beschreibungen der ABPA in Japan anführen, während von Aspergillus-Mycetomata und Aspergillus-Infekten der Atemwege häufig berichtet wurde.

Lässt man die nicht-allergische Aspergillose ausser acht und berücksichtigt allein Vorkommen und Häufigkeit der allergischen Erkrankungsform in verschiedenen Ländern, so kommt die ABPA auf den britischen Inseln zahlreicher vor als andernorts. Doch weisen Arbeiten von PATTERSON et al. (1972), REED et al. (1972), HOEHNE et al. (1973) und HART et al. (1976) darauf hin, dass ihr in den USA zunehmend Beachtung geschenkt wird.

Im Rahmen ihrer Ausführungen zur ABPA konstatierten MORR & v. WICHERT (1974), dass Angaben über Häufigkeit und Verbreitung dieser Erkrankung in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) nicht vorliegen.

In der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang konnte im Laufe der letzten 11 Jahre (von 1967 bis 1977) eine beachtliche Anzahl von Patienten gefunden werden, deren Erkrankungen Anhaltspunkte für eine ABPA boten.

Um diesen Befunden nachzugehen und zusätzliche Parameter dieses allergischen Beschwerdebildes zu untersuchen, boten sich die gut differenzierten Krankheitsbilder mit vorwiegend obstruktiven Atemwegsleiden der genannten Fachklinik an, zumal der Eindruck entstanden war, dass die ABPA in letzter Zeit zunehmend auftritt.

In der Hochgebirgsklinik werden fast ausschliesslich Patienten aus der BRD und Westberlin behandelt.

Im folgenden sollen die Befunde von 34 Patienten dargestellt, erläutert und anhand der Literatur diskutiert werden.

Ihre Krankengeschichten zeichnen sich durch wiederholt flüchtige Lungeninfiltrate, positive Hautreaktion auf A.fum. und Nachweis von Aspergillus-Präcipitinen aus.

Die Uebereinstimmung mit weiteren diagnostischen Kriterien für eine ABPA wird geprüft; allergologische und immunologische Befunde werden besonders beachtet.

Da einige Patienten wiederholt zur stationären Aufnahme kamen, sollen anhand der Beschreibung und des Verlaufes der Erkrankung neben klinischen Parametern die Therapie und nach Möglichkeit auch die Prognose aufgezeigt werden.

Weil dieses exogen allergische Krankheitsbild durch Aspergillus-Sporen verursacht wird, sollen zu Beginn kurz die Schimmelpilzgattung Aspergillus und ihr Vorkommen in der Umwelt erläutert werden.

1. MYKOLOGISCHE UND AEROBIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA DER SCHIMMELPILZGATTUNG ASPERGILLUS

1.1. Allgemeine Bemerkungen zur Aspergillus-Gattung

1.1.1. Phylogenetische Einordnung

Der Schimmelpilz Aspergillus (A.) gehört zu den höheren Pilzen und wird der Klasse der Ascomycetes zugeordnet, zu denen auch die Fungi imperfecti gezählt werden. Die Familie heisst Aspergillaceae, von der sich neben der Gattung Aspergillus unter anderen auch die Gattung Penicillium mit sehr ähnlichen Sporen ableitet (POLEMANN et al. 1961, MUELLER & LOEFFLER 1968, LOEFFLER 1974).

Nach RAPER & FENNELL (1965) lassen sich ca. 150 verschiedene Spezies und Varietäten des Genus Aspergillus unterscheiden. Eine derart weitgehende Differenzierung wird nicht allseits akzeptiert, so dass es sinnvoll erscheint, hier nur die "klassischen" Spezies (Gruppenspezies) zu nennen:

- | | |
|----------------|-----------------|
| - A. candidus | - A. niger |
| - A. cervinus | - A. ochraceus |
| - A. clavatus | - A. ornatus |
| - A. cremeus | - A. restrictus |
| - A. flavipes | - A. sparsus |
| - A. flavus | - A. terreus |
| - A. fumigatus | - A. ustus |
| - A. glaucus | - A. versicolor |
| - A. nidulans | - A. wentii |

BASSERMANN (1963) sammelte folgende Angaben zur Pathogenität von Aspergillusstämmen: A. amstelodami, A. candidus, A. carneus, A. dubius, A. flavus, A. fumigatus, A. glaucus, A. gracilis, A. inguis, A. nidulans, A. niger, A. subfuscus und A. terreus.

Nach HINSON et al. (1952), aber auch nach RIDDLE et al. (1968) und CHANNELL et al. (1969) ist auch A. clavatus pathogen.

1.1.2. Beschreibung

Höhere Pilze bestehen aus einem dreidimensionalen Hyphen-
geflecht (Mycelium). Die Ähnlichkeit mit einem Weihwasser-
besen (Aspergillum) gab dem Schimmelpilz den Namen, zu
deutsch auch Kolbenschimmel. Wesentliche Bauelemente sind:

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| A. Konidiophor | D. Sterigma (= Phialide) |
| B. Vesicula | E. Konidien |
| C. Sterigmatophor (= Metula) | |

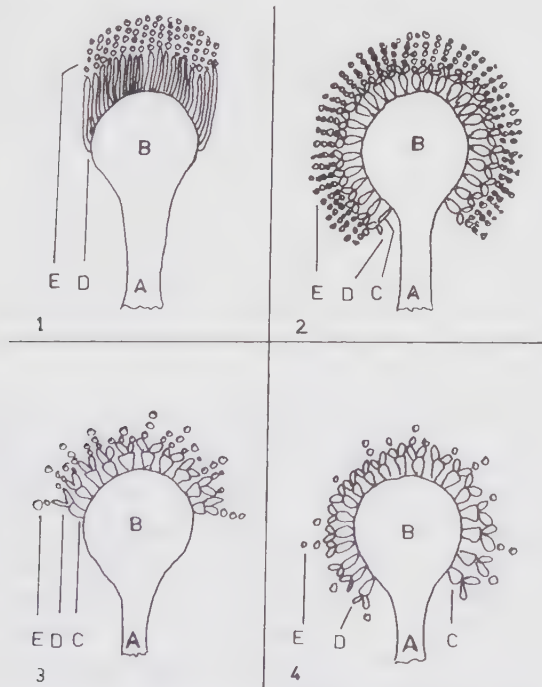


Abb. 1: Die Zeichnung zeigt morphologische Unterschiede von vier Aspergillus-Arten: *A. fum.* (1), *A. niger* (2), *A. nidulans* (3) und *A. versicolor* (4) (nach HINSON et al. 1952).

1.1.3. Fortpflanzung

Die Sporenbildung erfüllt in der Regel zwei Funktionen:

1. Memnosporen verbleiben am Ursprungsort und helfen der Spezies, auch unter ungünstigen Bedingungen zu überleben.
2. Xenosporen werden zum Beispiel durch den Wind fortgetragen und dienen der Verbreitung der Art.

Da die Bezeichnung "Spore" im Grunde genommen der Oberbegriff ist, müssen wir eigentlich von Aspergillus-Konidien sprechen, d.h. Aspergillus-Mycelien keimen aus asexuell gebildeten Konidien, bringen ein Hyphengeflecht und schliesslich erneut Sporen (Konidien) hervor (GREGORY 1966, LOEFFLER 1974).

1.1.4. Wachstumsbedingungen

Die Aspergillus-Spezies lässt sich als thermotolerant-mesophil klassifizieren.

Das Wachstum wird bei 37° bis 40°C als gut bezeichnet (MUELLER & LOEFFLER 1968, GREGORY 1973, SCHOLER 1974).

Im Heu mit 35 bis 40 % Feuchtigkeit und Selbsterhitzung auf 50 bis 70°C können A. fum. und andere Aspergillus-Arten reichlich auftreten (FESTENSTEIN et al. 1965).

Nach AUSTWICK (1963) treten günstige Wachstumsbedingungen für A. fum. bei 46 % Feuchtigkeit und 64°C auf, wobei der Schimmelpilzgehalt beim Mähen des Grases für die weiteren Vorgänge determinierend ist.

1.1.5. Grösse und Antigenität

Die Einzelsporengrösse von *A. fum.* beträgt:

2,0 - 3,5 μm (LACEY 1975)

2,5 - 3,0 μm (NOBLE & CLAYTON 1963)

ungefähr 3 μm (AUSTWICK 1963)

Die Konidien haben trockene, verrucöse Wandungen, die mit zunehmendem Alter Wasser abstossen (AUSTWICK 1963). Kettenbildung ist möglich (LACEY 1975).

Da Partikel der Grösse 5 μm zu einem hohen Prozentsatz (bis zu 50%) die Lungenalveolen erreichen können (MITCHELL 1960, DAVIES 1963, AUSTWICK 1966, DRUETT 1967), muss man davon ausgehen, dass auch *Aspergillus*-Sporen bis tief in die feinsten bronchialen Verästelungen gelangen, zumal sich in den peripheren Abschnitten der Luftstrom verlangsamt, und es zur Sedimentation kommt. Verstärkt wird dieser Effekt durch fehlenden "Nasenfilter" bei Mundatmung. *Aspergillus*-Sporenketten gelangen nicht so weit in die Peripherie.

Die Antigene der inhalierten Partikel werden durch die Feuchtigkeit der Mucosa entsprechend ihrer Löslichkeit extrahiert und können bei einem Mol-Gewicht von 10000 bis 40000 das Epithel passieren und mit IgE und IgG reagieren (MAUNSELL 1971).

Sporen können phagozytiert werden, Hyphen wegen ihrer Länge nicht (DAVIES 1975).

Die Sporengrösse determiniert die Quantität der ihr innewohnenden Antigene, d.h. die Antigenmenge, die eine Gräserpolle in sich trägt, entspricht der vieler kleiner *Aspergillus*sporen. Dennoch ist die reichliche Anzahl von Sporen nicht notwendigerweise ein gutes Mass für die Antigenität der Umgebung (LACEY 1975).

Es gibt divergierende Ansichten, ob vertrocknete, fragmentierte Mycelfäden eine ähnliche Antigenwirkung besitzen wie Sporen, da sie aus gleichen Komponenten bestehen, oder ob Sporen 1000 bis 10 000 mal stärkere Antigene sind als Mycelien-Fragmente (LOEFFLER 1974, SFELIGER 1974).

1.1.6. Eigenschaften

Aspergillus-Sporen besitzen fibrinolytische, proteolytische, stark antigenische, toxische und carcinogene Aktivität (LONGBOTTOM & PEPYS 1964, MUELLER & LOEFFLER 1968, de HALLER 1977, SCHLATTER 1977).

I.v.-Gaben (SCHOLER 1974) und Aerosol-Applikationen (BHATTIA & MOHAPATRA 1969) mit Aspergillus-Konidien im Tierversuch zeigten Virulenzunterschiede innerhalb der Aspergillus-Gruppe. Hinsichtlich der Mortalität und der Lungengewebsschädigung erwies sich *A. fum.* als besonders aggressiv. Obwohl die Metaboliten von *A. fum.* eingehend untersucht wurden, konnten die pathogenetischen Mechanismen bei der Entstehung von Läsionen weder im Tierversuch noch beim Menschen geklärt werden.

1.2. Vorkommen in der Mikrobiologie der Umwelt

Auf einen Zusammenhang zwischen Aspergillus-Sporenexposition und ABPA wiesen HINSON et al. (1952) hin. Während HENDERSON (1968) vermutete, dass die ABPA in ländlicher Umgebung gehäuft auftritt, fanden sie MCCARTHY & PEPYS (1971a) gemeinhin auch unter Stadtbewohnern, wobei auffällig viele Patienten Kontakte mit Vögeln angaben.

Bei ganzjährigen Messungen der Luftsporenkonzentration in England ermittelten NOBLE & CLAYTON (1963) für *A. fum.* einen Häufigkeitsgipfel in den Wintermonaten. Ergebnisse aus den USA sprechen von einem über das ganze Jahr gleichbleibenden Aspergillus-Sporengehalt der Luft (KAPLAN 1952).

Dieser Widersprüchlichkeit und Unklarheit soll anhand der Literatur nachgegangen werden.

Die Luftmikroflora unterliegt starken Schwankungen, die von folgenden Bedingungen abhängig sind:

- Ort und geographische Lage
- Tageszeit
- Saison
- Wetter- und Klimabedingungen
- Arbeitsplatz und menschliche Aktivitäten

1.2.1. Ort und geographische Lage

Beobachtungen von ROMANSKI (1966) in polnischen Seestädten (Gdansk, Sopot und Gdynia) zeigten Aspergillus vermehrt in der Wohnungsluft im Vergleich zur Stadtluft.

In England liessen sich Aspergillus-Sporen in der Luft von Krankenstationen und im Staub auf Krankenhausbettdecken nachweisen, allerdings ohne Anhalt dafür, dass Patienten mit einer Aspergillose den Pilz oder seine Sporen verbreitet hatten (NOBLE & CLAYTON 1963).

Da in Exeter/England dreimal mehr Erkrankungsfälle an ABPA als in Bristol diagnostiziert wurden, liegt die Vermutung nahe, dass regionale Unterschiede der Aspergillus-Sporenkonzentration in der Luft von Bedeutung sind (HENDERSON 1968). Untersuchungen über den Schimmelpilzsporengehalt der Luft europäischer Grossstädte:

- Keine Diskrepanz hinsichtlich des Aspergillus-Luftsporengehaltes zwischen dem hochgelegenen, trockenen Madrid und den feuchten, am Meer gelegenen Barcelona und Valencia (JIMENEZ-DIAZ et al. 1960)
- Aspergillen dominieren bis 225 m über Moskau (ZHUKOVA & KONDRATIEV 1964)
- Paris besitzt eine höhere Luftkonzentration an Aspergillus-Sporen als Marseille oder Lyon (MALLFA et al. 1974)
- Aspergilli sind reichlich in der Münchener Stadtluft vorhanden (STIX 1977).

In der Schweiz kam WORTMANN (1955) bei vergleichenden Untersuchungen über den Luftgehalt an Aspergillus-Konidien zu dem Ergebnis, dass in Samaden/Engadin die Sporenkonzentration höher ist als in Basel.

Bei der Gegenüberstellung des Luftsporengehaltes von Davos/Schweiz und London/England wies DAVIES (1969b) auf die geringe Sporenkonzentration des tiefen Hochgebirgstales hin und begründete seine Beobachtung damit, dass die umliegenden Berge vor Sporenwolken, die aus der Ebene herangeweht werden, schützen.

PRINCE & MEYER (1976) reihen Aspergilli unter die "universal dominantes" ein, die gewöhnlich im "Pacific Northwest" der USA vorherrschen.

Auf den Philippinen in Cebu City ermittelten REYES et al. (1970) Aspergillus-Konidien als dominierende Schimmelpilzsporen in der Luft mit Häufigkeitsgipfeln im April und September.

1.2.2. Tageszeitliche Schwankungen

Das Vorkommen von Aspergillussporen in der Atmosphäre ist tageszeitlichen Schwankungen unterworfen, so fanden MALLEA et al. (1974) um 9 und 16 Uhr höhere Konzentrationen als um 13 Uhr (Untersuchungen in Marseille, Lyon und Paris).

ADAMS (1964) beobachtete bei Messerien von 1958 bis 1961 in Cardiff/England minimale Aspergillussporenkonzentrationen in der Luft während der Nacht, dagegen maximale zwischen 12 und 22 Uhr.

1.2.3. Saisonale Schwankungen

Wie Pollen unterliegen auch Schimmelpilzsporen dem jahreszeitlichen Wechsel. In den Städten zeigt Aspergillus nur geringe saisonale Schwankungen, obschon im Winter ein gewisser Gipfel liegen mag. Selbst innerhalb einer Jahreszeit sind Differenzen zu erwarten (MALLEA et al. 1974).

Für Aspergillussporen beobachtete Frau STIX (1977) in München einen ausgeprägten Jahresgang mit den aspergillusreichen Wintermonaten November, Dezember und Januar. Etwa 80 % von den im ganzen Jahr nachgewiesenen Aspergillus-Konidien entfallen auf die Monate Oktober bis März.

In der Luft Londoner Krankenhäuser gibt es von Oktober bis Februar 100mal mehr A.fum.-Sporen als in der verbleibenden Hälfte des Jahres (NOBLE & CLAYTON 1963). MULLINS et al. (1976) erzielten auf der Station eines Spitals nicht annähernd so hohe Werte für A.fum.-Konidien.

In der Luft von Boston/USA erscheinen sie regelmässig das ganze Jahr über und dominieren ohne Schwankungen vor anderen Pilzen (KAPLAN 1952).

An trockenen, warmen Tagen im Winter konnte ADAMS (1964) in Cardiff/England weitaus höhere Aspergillussporenkonzentrationen messen als bei feuchtem, kühlem Wetter. So beeinflussen Witterungsbedingungen im Winter die jahreszeitlichen Schwankungen.

In England wurden Aspergillussporen in der Luft vermehrt nach feuchten Sommern beobachtet (LEADING ARTICLES, Brit. Med. J. 1968).

In gemässigten Regionen ist die Aussenluftkonzentration von Aspergillus-Konidien im Winter grösser als im Sommer (GREGORY 1973).

Aspergillus-Sporen weisen auf den britischen Inseln nur geringe Konzentrationsschwankungen im Jahr auf, kommen aber vermehrt im Winter vor (HYDE & ADAMS 1960, MULLINS et al. 1976).

WORTMANN (1955) berichtet von hohen Aspergillussporenkonzentrationen in der Luft von Samedan/Engadin in den Monaten September bis März, d.h. trotz hoher Schneedecke. Sein Erklärungsversuch lautet: Es werden vermutlich Sporenwolken aus südlichen Tälern oder aus Heustadeln und Scheunen der Bauerngehöfte herangeweht. In Basel liegen die Häufigkeitsgipfel im November und Dezember.

1.2.4. Wetter- und klimabedingte Schwankungen

Schimmelpilze entwickeln ihre saprophytischen Aktivitäten, nachdem die Pflanzen durch Frosteinwirkung abgetötet sind und gedeihen besonders gut bei hoher Luftfeuchtigkeit.

Ihre Sporen werden im allgemeinen unter trockenen Wetterbedingungen "verstäubt" (PRINCE & MORROW 1967).

Regenschauer waschen die vom Wind dahingewehten Sporenwolken rein (GREGORY 1973).

Aufgrund der guten Schwebefähigkeit der Aspergillus-Konidien erfolgt eine wesentlich weitere Verbreitung durch Luftbewegungen als bei anderen Schimmelpilzen (PALMER 1974).

Die Hochgebirgstäler besitzen neben ihren natürlichen Barrieren gegen Sporenflug auch günstige klimatische Bedingungen wie starke Sonneneinstrahlung, hohe mittägliche Temperaturen, Aufwinde etc., welche die Entstehung von Sporenwolken verhindern können (DAVIES 1973).

Anhand einer einjährigen Untersuchung an 5 klimatologisch verschiedenen Orten der USA und Puerto Rico konnten SORFENSON et al. (1974) zeigen, dass für Aspergillus an allen Orten kontinuierlich, gleichbleibend tiefe Konzentration in der Luft nachzuweisen waren und keine saisonale Schwankungen auftraten.

Mit statistischen Analysen wies KAPLAN (1952) nach, dass die absolute Luftfeuchtigkeit die Sporenzahl während Frühjahr und Herbst, nicht aber im Sommer und Winter stark beeinflusst. Vom klinischen Standpunkt aus sind feuchte Tage im Frühjahr und Herbst viel eher mit Schimmelpilz-Allergien verknüpft als entsprechende Tage im Sommer und Winter.

1.2.5. Exposition am Arbeitsplatz

In landwirtschaftlichen Betrieben findet man einen hohen Luftsporengehalt der Aspergillus species (A. spp.) (LACEY 1975). So steigt etwa beim Verfüttern von schimmeligem Heu die Sporenkonzentration in der Stallluft weit über das Hundertfache an (AUSTWICK 1963).

- In sich erhitzendem Heu und Kompost: A. fum. und A. glaucus (GREGORY 1963, LACEY & LACEY 1964, GREGORY 1973).
- In schimmeligem Stroh: A. versicolor (RHUDY et al. 1971).
- Beim Dreschen von Getreide: A. flavus (SCHERRER 1974).
- Im Futtersilo mit feuchter Gerste: A. flavus (LACEY 1971).⁺
- In schimmeligem Mais: A. flavus (PATTERSON et al. 1974).
- In malzender Gerste: A. clavatus (RIDDLE et al. 1968) und A. fum. (VALLERY-RADOT & GIROUD 1928).
- In kontaminierter Zitronensäuregärung: A. spp. (HOREJSI et al. 1960).

Unter den Vögeln sind häufig Tauben mit A. spp. infiziert und können Ansteckungsquelle für den Menschen sein (de HALLER et al. 1970).

An verschiedenen Arbeitsplätzen in Haifa/Israel wurden Aspergillussporen nachgewiesen (LIEBESKIND 1965):

- In einer Wurstfabrik: A. niger.
- Im Gemüseladen: A. niger.
- In einer Schusterwerkstatt: A. flavus und A. ochraceus.
- Im Lebensmittelmagazin: A. flavus und A. oryzae.

⁺) in: GANDERTON, M.A. and FRANKLAND, A.W. (1975)

Weitere Beobachtungen in anderen Betrieben:

- In Bäckereien: *A. spp.* (Untersuchungen in New Jersey/USA und in Los Angeles. WEINER 1960, KLAUSTERMEYER et al. 1977).
- In Webereien auf verschimmeltem Garn: *A. niger*, *A. nidulans* und *A. glaucus* (Bericht aus der Schweiz. WUETHRICH 1969).
- In der Klimaanlage eines Industriebetriebes: *A. fum.* (Arbeit aus Nashville/Tennessee in den USA. WOLF 1969).

Eine massive *Aspergillus*-Exposition ist in mykologischen Labors gegeben mit der Gefahr eines tödlichen, allergischen Schocks für entsprechend sensibilisierte Personen (SYMMERS 1970).

1.2.6. Die Bedeutung der Aspergillussporen in der Mikroflora der Luft

In der mykologischen Flora der Atmosphäre besitzt *Aspergillus* nur eine untergeordnete Bedeutung:

- In Marseille 1 % (der Luftmikroflora)
- In Lyon 2 %
- In Paris 5 %

(MALLEA et al. 1974).

Bei der Auswertung in München waren *Aspergillus*sporen mit 5 % an der Summe aller Kolonien beteiligt (STIX 1977).

HYDE & ADAMS (1960) fanden unter 10 identifizierten Sporenarten *Aspergillus* an 7.Stelle.

1.2.7. Kritische Anmerkungen zu den Nachweisverfahren
und -möglichkeiten von Aspergillussporen in der
Umwelt

Die unterschiedlichen und widersprüchlichen Angaben über das Vorkommen von Aspergillussporen mögen einerseits auf umweltbedingte Besonderheiten hinweisen, werfen aber andererseits die Frage nach den jeweilig benutzten Nachweisverfahren auf.

Da es sich bei Aspergillussporen um sehr kleine und leichte Partikel handelt, spielen Luftbewegungen und Sedimentation eine wichtige Rolle.

Horizontal aufgestellte PETRI-Schalen besitzen hier eine geringe Effektivität, obwohl die nach Inkubation gewachsenen Kolonien sich leicht bestimmen lassen.

Das Sammeln mit der HIRST-Sporenfalle lässt zwar genauere quantitative Aussagen zu, ruft aber Probleme bei der mikroskopischen Differenzierung hervor, da sich manche Sporen sehr ähnlich sehen (AUSTWICK 1963, DAVIES 1969a, GREGORY 1973, MULLINS et al. 1976).

So kommt es wohl auch, dass eine weiträumige und langfristige Analyse über das "Vorkommen von Pollen und Sporen in der Luft" (Stix 1970) durch ein über die BRD ausgebreitetes Messtellennetz der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) die Aspergillussporen unberücksichtigt lässt, obwohl sie doch für die Aetiologie der ABPA bedeutsam sind.

2. ALLGEMEINE AUSFUEHRUNGEN ZUM STAND DER KLINISCHEN

PROBLEMATIK

2.1. Bedingungen für allergische Lungenerkrankungen

Die Antwort von Lungen- und Bronchialgewebe auf Antigenexposition ist nach PEPYS (1969) hauptsächlich durch drei Faktoren determiniert:

- a) Die immunologische Reaktionslage des Subjektes.
Entweder handelt es sich um einen Atopiker, der mit einer Sofortreaktion antwortet, oder um einen Nicht-Atopiker, bei dem eine Typ III-Reaktion erwartet werden kann.
- b) Die Natur und Art organischer Stäube.
Partikelgrösse und physikalische Charakteristika des inhalierten Materials sind für ihr Verhalten in den Atemwegen von Bedeutung.
- c) Die Bedingungen und Umstände der Exposition.
Die Entstehung der Erkrankung und ihr akuter oder chronischer Verlauf hängen von Dauer, Häufigkeit und Intensität der Allergeninhalation ab.

Anhand von Tierexperimenten und klinischer Kasuistik lässt sich zeigen, dass das Ausmass der Sporenexposition in direktem Zusammenhang mit Schweregrad und Ausprägung der Erkrankung stehen. Nach AUSTWICK (1963) führt massive Sporenexposition zu akuter Infektion mit möglichen Todesfolgen, während bei schwacher Sporenexposition keine Infektzeichen, sondern viel eher allergische Reaktionen auftreten. Zwischen diesen beiden Extremen ordnen sich chronische Infektionsformen und passagere Infekte bei ausreichender Körperabwehr ein.

Ob es zur Infektion, Sensibilisierung oder erfolgreichen Abwehr kommt, hängt von folgenden Faktoren ab:

- a) Die Empfänglichkeit des Wirtes
(determiniert durch Spezies, Alter, Gesundheit und individuelle Abwehrkräfte).
- b) Die totale Sporenaufnahme
- c) Die Aufnahmezeit
- d) Die im Körper verbleibende Sporenmenge.

2.2. Allergische Reaktionstypen

Nach GELL & COOMBS lassen sich vier allergische Reaktionstypen unterscheiden und jeweils klinischen Manifestationen zuordnen, wobei sich die menschlichen Erkrankungsbilder im Gegensatz zu Tierexperimenten nicht immer gänzlich in diese Systematik einfügen.

- Typ I: Anaphylactic, reagin-dependent.
Antigene reagieren mit IgE-Antikörpern und setzen neben anderen Mediatoren vasoaktive Amine aus Mastzellen frei. Folge ist eine funktionelle Läsion am Zielorgan. Bei nicht IgE-vermittelten Sofortreaktionen des extrinsischen Asthma bronchiale gibt es Anhalt für ein STS-IgG (short-term, sensitizing IgG).
Klinisches Beispiel: Asthma bronchiale allergicum.
- Typ II: Cytotoxic or cell stimulating.
IgG- oder IgM-Antikörper reagieren mit Antigenkomponenten, die an Zellen oder Gewebeelementen haften, und führen so zu Zell- und Gewebszerstörungen. Klinisches Beispiel: Goodpasture-Syndrom..
- Typ III: Damage by antigen-antibody complexes, late reaction.
Antigene reagieren mit potentiell präzipitierenden IgG-Antikörpern in Gewebsspalten und rufen durch Komplementaktivierung oder Freisetzung proteolytischer Enzyme Zellschädigungen hervor.

Klinisches Beispiel: Exogene allergische Alveolitis.

- Typ IV: Delayed, tuberculin-typ, cellmediated reaction.
Ohne Beteiligung von Antikörpern reagieren Antigene mit aktiv sensibilisierten Lymphozyten. Es werden Faktoren aus Zellen freigesetzt, die für die Entzündungsreaktion verantwortlich sind. Die Differenzierung zwischen Typ III- und Typ IV-Reaktion bereitet bisweilen Schwierigkeiten.
Klinisches Beispiel: Kontaktekzem. (4)

Beim Versuch, die englische Terminologie ins Deutsche zu übertragen, fällt auf, dass bei der Typ III-Reaktion der englische Ausdruck "late reaction" nicht ohne weiteres mit "Spätreaktion" übersetzt werden sollte, da hierdurch im Deutschen zumeist die Typ IV-Reaktion bezeichnet wird. Ebenso wenig darf "delayed reaction" mit "verzögerter Reaktion" wiedergegeben werden.

Uebersetzungsschwierigkeiten englischer und deutscher Begriffe werden vermieden, wenn man sich an folgende Einteilung und Bezeichnungen hält:

- Frühreaktionstypus (humoral vermittelte Reaktionen)
 - Typ I: Anaphylaxie oder Reagintyp.
 - Typ II: Zytotoxische (zytolytische) Immunreaktion.
 - Typ III: Toxisches (gewebsschädigendes) Immunkomplexsyndrom, "Arthus"-Reaktion.
- Spätreaktionstypus (zellvermittelte Reaktion)
 - Typ IV: Tuberkulin- und Ekzemtyp. (5)

(4) Die Erläuterungen zu den vier Reaktionstypen wurden den Arbeiten von COOMBS & GELL (1975), PEPYS & HUTCHCROFT (1975), TURNER-WARWICK (1976) und v.WICHERT & MORR (1977) entnommen.

(5) Nach STORCK 1973, GRONEMEYER & FUCHS 1974 und KELLER 1977.

2.3. Die allergische broncho-pulmonale Aspergillose und ihre diagnostischen Kriterien in der Literatur seit 1952

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, werden Fallbeschreibungen der ABPA seit 1952 chronologisch geordnet und in Tab. 1 aufgeführt.

In der klinischen Kasuistik von 1952 wurden neben flüchtigen Lungeninfiltraten mit konsekutiven Bronchiektasen, erhöhter Temperatur, A.fum.-Nachweis im Auswurf, Blut- und Sputumeosinophilie zwar auch asthmatische Beschwerden vermerkt, ohne dass die allergische Reaktionslage der Patienten genügend berücksichtigt und abgehandelt wurde.

Allergietestungen, Präzipitinbestimmungen, Beobachtungen von Typ I- mit anschliessender Typ III-Reaktion sowie IgE-Bestimmungen und Nachweismethoden allergen-spezifischer IgE-Antikörper erweiterten in den folgenden Jahren die diagnostischen Möglichkeiten und halfen, die diagnostischen Kriterien der ABPA zu präzisieren.

Nur von einigen Autoren wird der Sputumeosinophilie Aufmerksamkeit geschenkt.

In weniger als der Hälfte der Arbeiten liegen Beschreibungen von typischen, zentralen Bronchiektasen oder wiederholten Fieberschüben vor.

In den Fallbeschreibungen verschiedener Autoren finden sich Schwierigkeiten und Probleme, zu jedem Zeitpunkt und für jeden Patienten mit ABPA alle diagnostischen Kriterien zu erfüllen. Häufig fehlen einzelne Parameter oder werden erst durch detaillierte Verlaufskontrollen ermittelt.

Tab. 1a: Die Entwicklung der diagnostischen Kriterien der ABPA seit 1952.

Jahr Autorennamen	Stadt/Land	FZ	In- fil.	Sputum A. fum.	Blut Eos.	Allerg.R. Typ			
						B.	I	III	IgE SP T° BE
1952 HINSON et al.	London/GB	3	+	+	+	(+)	0	0	0 0 + +
1959 PEPYS et al.	London/GB	16	+	+	+	+	+	+	0 + 0 0
1964 CAMPBELL et al.	London/GB	87	+	+	+	0	+	0	0 + 0 0
1967 SPOTNITZ et al.	Denver/USA	1	+	+	0	+	+	+	0 + 0 + 0
1968 HENDERSON	Bristol & Exeter/GB	22	+	+	0	+	+	0	0 + 0 0
1969 KIMMEL	Zabrze/VR Polen	1	+	+	0	+	+	0	0 + 0 +
1969 SLAVIN et al.	St.Louis/USA	1	+	+	+	+	+	0	0 + 0 + 0
1970 GOLBERT et al.	Chicago/USA	1	+	+	0	+	+	+	0 + 0 + 0
1971 MCCARTHY et al.	London/GB	111	+	+	+	+	+	+	0 + 0 0
1971 ADISEGHAN et al.	Sydney/Australien	4	+	+	0	0	+	0	0 + 0 0
1971 CHAN-YEUNG et al.	Vancouver/Canada	3	+	+	0	+	+	+	0 + 0 +
1971 JORDAN et al.	Seattle/USA	2	+	+	0	+	+	0	0 + 0 + 0
1972 REED et al.	Madison/USA	13 (+)	+	+	0	+	+	+	0 + 0 +
1973 SAFIRSTEIN	London/GB	1	+	+	+	+	+	+	0 + 0 +
1973 PATTERSON et al.	Chicago/USA	14	+	+	0	+	+	+	0 + 0 0
1974 MORR et al.	Hamburg/BRD	5	+	+	0	+	+	+	0 + 0 +
1974 WARNOCK et al.	Chicago/USA	1	+	+	+	+	+	+	0 + 0 +

Tab. 1b: Die Entwicklung der diagnostischen Kriterien der ABPA seit 1952.

Jahr	Autoren	Stad/Land	In- FZ	Sputum A. fum.	Blut Eos.	atop. B.	Allerg.R. Typ I III	IgE	SP	T ⁰	BE
1975	BARDANA et al.	Portland, Kansas City & Denver/USA	28	+	+	+	+	+	+	+	0
1975	KONNO et al.	Hirosemachi/Japan	1	+	+	0	0	0	+	0	+
1976	HART et al.	Chicago/USA	1	+	0	0	+	0	+	+	+
1976	KHAN et al.	Delhi/Indien	46	+	0	+	+	+	0	+	0
1977	ZELLWEGER et al.	Lausanne/Schweiz	1	+	0	0	0	+	+	0	0

Erläuterungen:

- FZ: Fallzahl.
- Infil.: Flüchtige Lungeninfiltrate
(oder: rezidivierende Pneumonien).
- Sputum
- A.fum.: A.fum. und/oder "plugs" im Auswurf.
- Eos.: Sputumeosinophilie.
- Blut Eos.: Bluteosinophilie.
- Atop.B.: Atopische Beschwerdebilder.
- Allerg.R.: Allergische Reaktionen
(Typ I und Typ III).
- IgE: Immunglobulin E
- SP: Serumpräcitine auf A.fum.
- BE: Typische zentrale, sacculäre
Bronchiektasen.
- + : Diag. Kriterien wurden erfüllt.
- 0 : Diag. Kriterien wurden nicht
berücksichtigt.
- T⁰: Temperatur (Fieberschübe bei
flüchtigen Infiltraten).

Pulmonale Infiltrate und Bluteosinophilie können viele Ursachen haben.

Wenn diese klinischen Befunde mit einem extrinsic Asthma bronchiale einhergehen, meinen McCARTHY & PEPYS (1973) und PEPYS & TURNER-WARWICK (1975), dass in über 80% allergische Reaktionen auf A.fum. zu finden sind. Das bedeutet, dass sich ein grosser Teil der kryptogenen eosinophilen Pneumonien durch geeignete Allergiediagnostik aufklären und als ABPA ansprechen liessen.

Untersuchungen und Berichte über die ABPA liegen weltweit vor. Wir konnten die Fallbeschreibungen von insgesamt 363 Patienten mit ABPA aus verschiedenen Ländern zusammentragen. Es wird deutlich, dass allein 240 Erkrankungsfälle in GB dokumentiert wurden, während in den USA (FZ: 62), Indien (FZ: 46), der BRD (FZ: 5), Australien (FZ: 4), Kanada (FZ: 3), Japan (FZ: 1), der Schweiz (FZ: 1) und der VR Polen (FZ: 1) die ABPA weit weniger häufig beobachtet wurde.

Da zahlreiche Erkrankungsfälle aus England im Raum von London erfasst wurden und eine besonders umfangreiche Kasuistik von Arbeitsgruppen aus dem Brompton Hospital vorgelegt wurde, mögen in unserer Zusammenstellung (Tab. 1) Ueberschneidungen von Patientenzahlen nicht ganz auszuschliessen sein.

3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patienten

Die Beobachtungen erstrecken sich auf die Jahre 1967 bis 1977 und versuchen, die Patienten, die aufgrund diagnostischer Parameter Anhalt für eine ABPA boten und in diesem Zeitraum einmal oder mehrmals stationär in der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang aufgenommen wurden, zu erfassen, die für ihre Erkrankung wichtigen Befunde darzustellen und prognostische Aussagen zu machen.

Die Anzahl der Patienten mit ABPA, die pro Jahr neu aufgenommen wurden, wird in Abb.2 graphisch dargestellt.

(Patienten
mit ABPA)

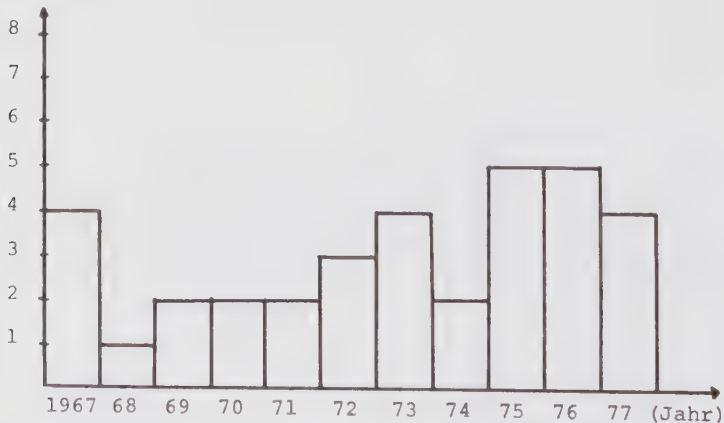


Abb. 2: Anzahl der stationären Neuaufnahmen von Patienten mit ABPA pro Jahr (1967 - 1977).

Alle Patienten kamen aus der BRD oder Westberlin zur Behandlung in die Hochgebirgsklinik, vorwiegend aber aus dem süddeutschen Raum.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Fremd- und Einweisungsdiagnosen

Hinsichtlich ihrer Häufigkeit wurden die verschiedenen Verdachtsdiagnosen, die auswärts gestellt oder mit denen die Patienten eingewiesen wurden, zusammengestellt und wie folgt abgekürzt:

- P = Pneumonie
- Tb = Lungentuberkulose
- Asp = Aspergillose
- T = Bronchialtumor

3.2.2. Kriterien für atopische Familien- und Eigenanamnese

Die Patienten wurden nach atopischen Erkrankungen (wie: Rhinitis allergica, Asthma bronchiale allergicum, atopische Dermatitis, Säuglingsekzem und einige Formen der Urtikaria) in der Familie und der eigenen Vorgeschichte gefragt. Der Kreis der Familie blieb dabei auf Eltern und Geschwister beschränkt.

3.2.3. Funktionelle Messungen

Aufgrund lungenfunktioneller, blutgasanalytischer und elektrokardiographischer Parameter wurde bewertet, ob bei den Patienten

- (a) eine obstruktive Ventilationsstörung,
- (b) Anhalt für Lungenüberblähung,
- (c) Zeichen respiratorischer Insuffizienz und
- (d) Hinweise für Rechts-Herz-Belastung

vorlagen.

Normalwerte der Blutgase in 1600 m Höhe entnahmen wir der Arbeit von HARTMANN et al. (1974). Sie dienten uns als Anhaltspunkte zur Beurteilung respiratorischer Insuffizienzzeichen bei den 34 hier beschriebenen Patienten.

3.2.4. Beurteilungskriterien der Bluteosinophilie

Im Differentialblutbild wurde bei Werten von $\geq 6\%$ und in der Fuchs-Rosenthal-Kammer bei Werten von ≥ 400 Eosinophilen pro Kubikmillimeter (cmm) von einer Bluteosinophilie gesprochen (BRAUNSTEINER 1959, VIRCHOW 1973).

3.2.5. Sputumdiagnostik

3.2.5.1. Sputumeosinophilie

Bei der Sputumzytologie machten wir uns die Beurteilungskriterien von BUCHER (1965) zu Eigen und bewerteten mehr als 10% Eosinophile im Auswurf als Sputumeosinophilie.

3.2.5.2. Aspergillus-Nachweis

Die Sputumpräparate wurden in einem mykologischen Speziallabor ⁽⁶⁾ mikroskopisch und kulturell auf Aspergillus-Fragmente und -wachstum untersucht. Die Kulturen wurden auf Sabourand-Dextrose-Agar angesetzt.

3.2.6. Allergologische Methoden

3.2.6.1. Hauttestung

Der routinemässige Frick- und i.c.-Test umfasst folgende kommerzielle, wässrige Lösungen ⁽⁷⁾:

Hausstaub, Dermatophagoides pteronyssinus, Federn, Pferde-, Katzen-, Hundepithelien, Fisch, Milch, Ei, Gräser-, Bäume-,

(6) Diese spezielle mykologische Sputumdiagnostik wurde im Labor von Herrn P.D.Dr.H.Scholer, c/o Hoffmann-La Roche & Co.A.G., 4002 Basel/Schweiz, durchgeführt.

(7) Siehe Liste der BENCARD-Allergene, Beecham AG, Postfach 263, 3000 Bern 15, Schweiz.

Kräuter-, Roggenpollen, Heu, Stroh und Getreidestaub. Schimmelpilzmischungen A13 (M1 - M6), M10 und M11. Die Einzel- und Mischextrakte M1, M2, M3, M4, M5 und M6 werden auch einzeln getestet.

M1 - *Alternaria tenuis*.

M2 - *Aspergillus amstelodami*, *Aspergillus niger* und *Aspergillus terreus*.

M3 - *Cladosporium herbarum*.

M4 - *Neurospora sitophila*.

M5 - *Mucor mucedo*, *Mucor spinosus* und *Rhizopus nigricans*.

M6 - *Penicillium brevicompactum*, *Penicillium expansum* und *Penicillium notatum*.

M10- *Chaetomium globosum*, *Epicoccum purpurascens*, *Fusarium* spp. und *Pullularia pullulans*.

M11- *Phoma betae*, *Paecilomyces marquandii* und *Sporobolomyces roseus*.

- *Merulius lacrimans*.

- *Aspergillus fumigatus*.

Die Bewertung der allergischen Hautreaktion im i.c.-Test entspricht den Angaben von WERNER & RUPPERT (1968) und GRONEMEYER & FUCHS (1974):

Durchmesser der

Quaddel	Erythem	Bewertung	
< 5 mm	< 10 mm	negativ	Ø
6 - 10 mm	15 - 20 mm	schwach positiv	+
10 - 12 mm	20 - 25 mm	mittelstark positiv	++
> 12 mm	> 25 mm	sehr stark positiv	+++

Kontrolle: Maximalquaddel mit Histaminlösung (1 : 10 000).

Nullquaddel mit NaCl-Lösung (0,9%).

Abgelesen wurde die allergische Reaktion nach:

20 Minuten

4 Stunden und

24 Stunden

3.2.6.2. Provokationstests

Die inhalative bronchiale Belastung (IB) erfolgte nach den Ausführungen von DEBELIC (1968) mit wässriger, 5 - 10%iger A.fum.-Lösung.

Nasenprovokationstest (NT) und Ophthalmotest (OT) entsprechen den Beschreibungen aus "Praktische Allergie-Diagnostik" (WERNER & RUPPERT 1968) . In der Regel wurde auch hier eine 5 - 10%ige, wässrige A.fum-Lösung verwandt, allerdings veranlassten uns die teilweise sehr heftigen Reaktionen im OT, bei sehr stark positiver, allergischer Hautreaktion nur mit 2,5% oder sogar nur mit 0,5%iger A.fum.-Lösung zu testen.

3.2.6.3. Allergen-spezifischer IgE-Nachweis

Seit Dezember 1975 werden in der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang die spezifischen IgE-Antikörper auf A.fum. mit dem Radio-Allergo-Sorbent-Test (Phadebas-RAST[®]) bestimmt. Klassifizierung der Ergebnisse und Methode des RAST basieren auf der Arbeit von WIDE et al. (1967).

- Klasse 0 = negativ
- Klasse 1-4 = positiv (in steigender Konzentration zirkulierender spezifischer IgE-Antikörper)

Für Schimmelpilze gelten Werte der RAST-Klasse 1 bereits als positiv (VIRCHOW 1975), weil Schimmelpilzsporen offenbar schwache Allergeneigenschaften besitzen.

Seit Mitte November 1977 erlaubt uns ein neues Phadebas-RAST-Referenz-System, noch niedrigere Konzentrationen spezifischer IgE-Antikörper als bisher zu bestimmen.

In $D_{\epsilon 1}$ und $D_{\epsilon 2}$ lässt sich die Epsilon-Kette des Fc-Fragmentes eines IgE-Moleküls unterteilen (BENNICH & JOHANSSON 1970).

Nun besitzen $D_{\epsilon 2}$ spezifische Antikörper eine grössere Affinität für das IgE-Molekül als $D_{\epsilon 1}$ spezifische Antikörper.

Die neue Methode des RAST (RAST-NM) nutzt diese Eigenschaft

und ermöglicht so eine höhere Sensitivität für spezifische IgE-Antikörper. Insgesamt kommt es zu einer Verschiebung der RAST-Klassen in den unteren Konzentrationsbereich des allergen-spezifischen IgE. Demnach können Werte, die nach der "alten Methode" im oberen Bereich der RAST-Klasse 0 lagen, mit der neuen Methode in den unteren Bereich der RAST-Klasse 1 fallen. Das gleiche gilt für die höheren RAST-Klassen.

3.2.7. Immunologische Methoden

3.2.7.1. Bestimmungen des Gesamt-IgE-Serumspiegels

Seit 1969 werden in der Hochgebirgsklinik IgE-Bestimmungen im Serum durchgeführt. Bis 1977 wurden nacheinander drei Methoden mit unterschiedlichen Normbereichen und verschiedener Technik angewandt.

Die Masseinheit der IgE-Werte "International units pro Milliliter (IU/ml)" entspricht dem 10 000. Teil des WHO-Referenz-Serums (Standard Nr.: 68-341). Anfangs benutzte man die Bezeichnung "Nanogramm pro Milliliter (ng/ml)". Für die Umrechnung gilt: 1 IU/ml = etwa 2 ng/ml.

Die bei uns angewandten Methoden zur Bestimmung des Gesamt-IgE-Serumspiegels mit ihren jeweiligen Normbereichen:

- Radioactive-Single-Radial-Diffusion (RSRD) (8)
Normbereich: < 250 ng/ml (VIRCHOW et al. 1971, DEBELIC et al. 1972, VIRCHOW et al. 1972).
- Radio-Immuno-Sorbent-Test (RIST) (9)
Normbereich: < 220 IU/ml (WUETHRICH & KOPPER 1974, in guter Uebereinstimmung mit JOHANSSON 1968, GLEICH et al. 1971).

(8) RSRD nach ROWE 1969.

(9) RIST nach WIDE & PORATH 1966 und JOHANSSON et al. 1968.

- Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test (PRIST) (10)
Normbereich für Erwachsene: $< 100 \text{ IU/ml}$ (JETTERSTROEM &
JOHANSSON (11))
Normbereich für 10-14jährige Kinder: $< 240 \text{ IU/ml}$
(KJELLMAN et al. 1976, URBANEK & KARITZKY 1977).

In Anlehnung an die Angaben von WUETHRICH (1977) soll eine Gruppierung der IgE-Werte vorgenommen werden, die einerseits Abstufungen hervorhebt und andererseits den Normbereich der entsprechenden Methode beibehält.

- Gruppe I = normal
(jeweiliger Normbereich für RSRD, RIST und PRIST)
- Gruppe II = leicht erhöht
(von der jeweiligen oberen Normgrenze bis 400 IU/ml)
- Gruppe III = deutlich erhöht
(von $> 400 - 1000 \text{ IU/ml}$)
- Gruppe IV = sehr stark erhöht
($> 1000 \text{ IU/ml}$).

Die Radioimmunoassays (RIST und PRIST) wurden mit dem Phadebas [®] IgE Test und dem Phadebas IgE PRIST [®] ausgeführt. (12)

3.2.7.2. Präcipitinbestimmungen

Serumpräcipitine auf A.fum. wurden im Laboratoire d'immunologic pulmonaire (Genève) auf Acetatfolie mit immunoelektrophoretischer Methodik bestimmt. (13)

(10) PRIST nach CESKA & LUNDKVIST 1972.

(11) persönliche Mitteilung (unveröffentlichte Ergebnisse).

(12) Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Schweden.

(13) Die Untersuchungen wurden von Herrn Dr.R.de Haller, Polyclinique de Médecine, CH 1211 Genève, ausgeführt.

3.2.8. Therapeutische Massnahmen

Schwerpunktmässig wurden bei der medikamentösen Behandlung folgende Gruppen beachtet:

- (A) = Antibiotika
- (B) = Steroide
- (C) = Antimykotika
- (D) = Bronchospasmolytika und Expektorantien

4. ERGEBNISSE

4.1. Allgemeine Angaben zu den Patienten und Fremd- oder Einweisungsdiagnose

Von den 34 untersuchten Patienten sind 15 weiblichen und 19 männlichen Geschlechtes. Das Alter reicht von 11 bis 55 Jahre.

Alters- und Geschlechterverteilung sollen in der Abb. 3 graphisch dargestellt werden. Sie entsprechen etwa den statistischen Angaben der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang aus den letzten Jahren und stehen im Zusammenhang mit dem Aufgabenbereich der Klinik, vorwiegend für Berufstätige stationäre Behandlungen und Rehabilitationsmassnahmen durchzuführen.

Die Berufe der 34 Patienten gaben keinen Hinweis auf massive Aspergillus-Sporenexposition am Arbeitsplatz.

Häufig wurden die Patienten mit der Verdachtsdiagnose "Pneumonie" und/oder "Lungentuberkulose" in die Klinik eingewiesen. Einmal vermutete man einen "Bronchialtumor". Drei Patienten kamen mit der Diagnose "Aspergillose" zur Aufnahme. Bei sechs Patienten liess sich keine Fremddiagnose eruieren.

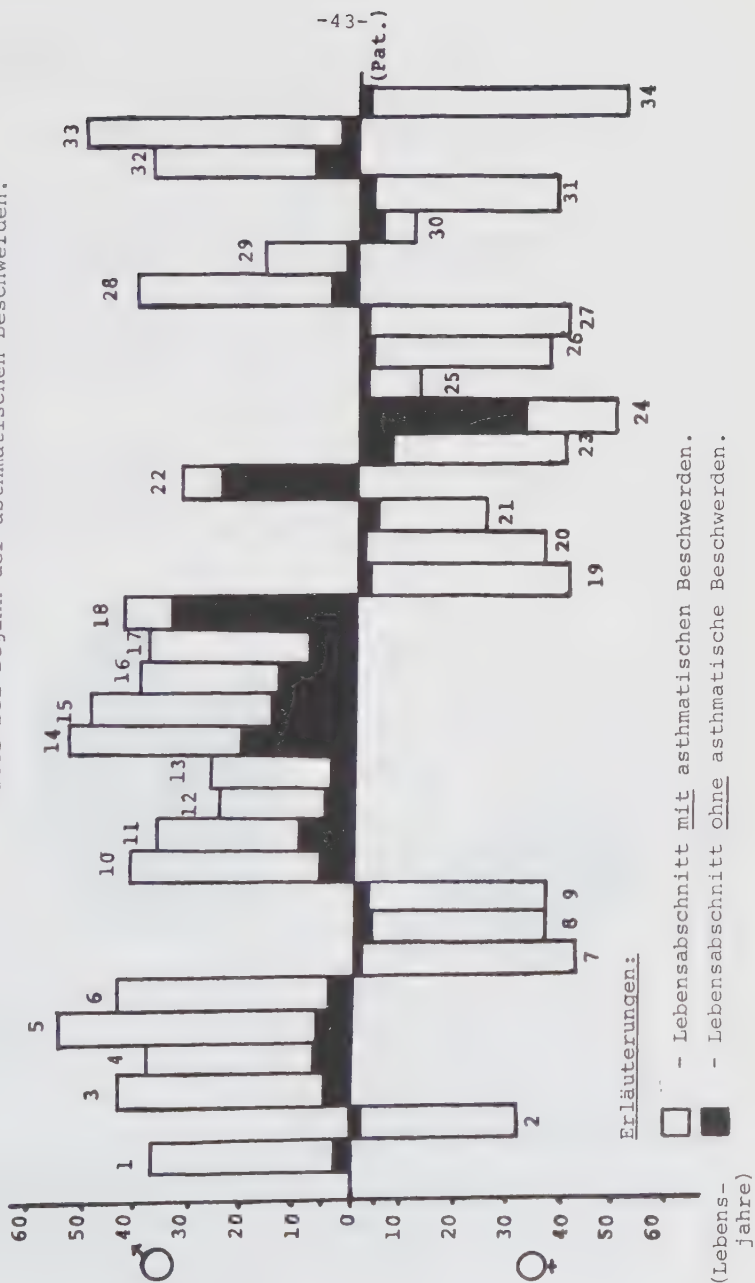
4.2. Anamnestische Angaben der Patienten

Obwohl anamnestische Hinweise im Allgemeinen keine ausreichende Verlässlichkeit besitzen, als dass man sie unversehens in die Auswertung klinischer Daten miteinbeziehen könnte, sollen hier dennoch die Altersangaben bei Beginn der asthmatischen Beschwerden, die atopische Familien- und Eigenanamnese berücksichtigt werden, weil sie wichtige Informationen zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes liefern und sich mindestens zum Teil anhand klinischer Parameter überprüfen lassen.

(Lebens-
jahre)

Abb. 3: Alters- und Geschlechterverteilung.

Alter bei Beginn der asthmatischen Beschwerden.



In Abb. 3 wird das Alter der Patienten sowohl bei Beginn der asthmatischen Beschwerden, als auch bei stationärer Aufnahme in der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang dargestellt. Beschwerdefreier Lebensabschnitt und Erkrankungsdauer lassen sich ablesen.

Eigen- und Familienanamnese lassen bei 18 Patienten einen atopischen Status erkennen. Anhalt für allergische Beschwerden konnte bei 11 Patienten entweder in der Familienanamnese oder im eigenen Krankheitsverlauf gefunden werden. Fünf Patienten klagten weder über eigene, noch benannte Familienangehörige mit atopischen Leiden.

In Abb. 4 werden die Patienten (29 Pat.) mit atopischer Familien- und/oder Eigenanamnese den Patienten (5 Pat.) ohne anamnestic fassbare Anhaltspunkte für Atopie gegenübergestellt.

n = 34 Pat. mit ABPA.

□ - 5 Pat. ohne aFA/aEA.

■ - 29 Pat. mit aFA/aEA.



Abb. 4: Angaben über atopische Familien- und Eigenanamnese (aFA/aEA).

4.3. Klinische Befunde

4.3.1. Untersuchungsbefunde

Bei der Aufnahmeuntersuchung bot die Mehrzahl der Patienten (32 Pat.) auskultatorisch expiratorische, giemende Nebengeräusche.

4.3.2. Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Alle Patienten (34 Pat.) wiesen in den Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahmen akute oder chronische pulmonale Verschattungsbezirke, peribronchiale Infiltrationsreste oder Anhalt für fibrosierende Lungen- und/oder deformierende Bronchialveränderungen auf. Zur genaueren Beurteilung wurden vielfach Tomo- oder Bronchogramme herangezogen.

4.3.3. Sputumeosinophilie

Eine Eosinophilie von über 10% konnte im Sputum von 28 Patienten nachgewiesen werden. In drei Fällen wurde die Sputumzytologie negativ bewertet und bei drei Patienten war kein Material beizubringen (Abb. 5A).

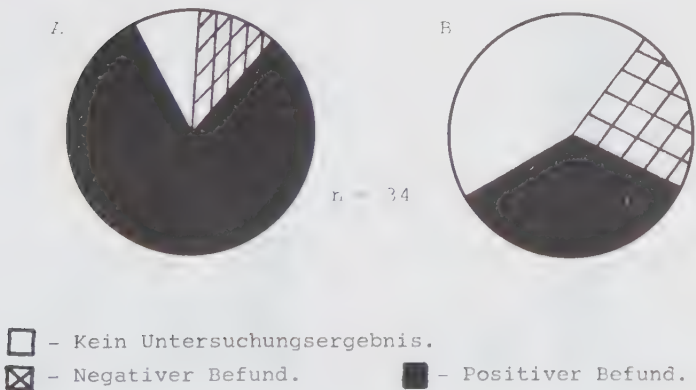


Abb. 5: Untersuchungsergebnisse des Sputums.

A: Sputumeosinophilie.

B: A.fum. und/oder "plugs" im Auswurf.

4.3.4. Aspergillus oder "plugs" im Sputum

In nur 10 Fällen gelang der Nachweis von Aspergillus beziehungsweise von typischen "plugs" im Sputum. Die mykologische Sputumuntersuchung von acht Patienten fiel negativ aus. Eine spezielle mikroskopische oder kulturelle Suche nach Pilzelementen oder Pilzwachstum unterblieb bei 16 Personen (Abb. 5B).

4.3.5. Bluteosinophilie

Auszählungen der Differentialblutbilder ergaben für 32 Patienten wiederholt erhöhte Eosinophilenwerte ($\geq 6\%$). Nur in zwei Fällen waren sie zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht pathologisch verändert ($\leq 6\%$).

Da die Kammerzählmethode zum Teil nicht oder mindestens nicht gleichzeitig mit dem Differentialblutbild ausgeführt wurde, zeigen sich zwischen den Werten beider Methoden

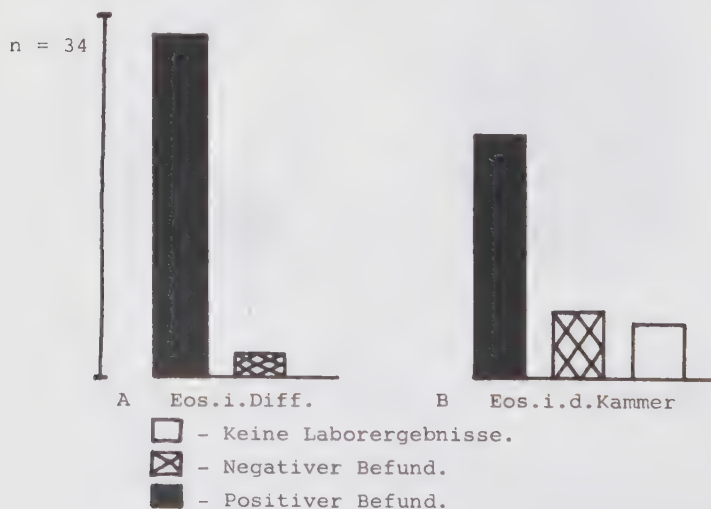


Abb. 6: Bluteosinophilie. A: Eosinophilie im Differentialblutbild. B: Eosinophilie in der Fuchs-Rosenthal-Kammer.

Diskrepanzen, die teilweise auch auf die Steroidtherapie zurückgeführt werden müssen. So hatten nur 23 Patienten mehr als 400 Eos/cmm in der Fuchs-Rosenthal-Kammer, bei sechs Patienten lag der Wert unter 400 Eos/cmm und in fünf Fällen erfolgte keine Kammerzählung (Abb. 6).

4.4. Lungenfunktionelle, blutgasanalytische und elektrokardiographische Parameter

Anhand der Lungenfunktionswerte liess sich bei allen Patienten eine leichte bis schwere obstruktive Ventilationsstörung objektivieren.

Fünf Patienten wiesen neben einer obstruktiven Ventilationsstörung auch Zeichen für Lungenüberblähung, für respiratorische Insuffizienz und für eine Rechts-Herz-Belastung auf. Sechs Patienten konnten zu einer anderen Gruppe mit mindestens drei der vier Parameter für funktionelle Beeinträchtigungen zusammengefasst werden:

- Vier Patienten mit Obstruktion der Atemwege, Lungenüberblähung und respiratorische Insuffizienzzeichen.
- Zwei Patienten mit obstruktivem Atemwegsleiden, Verdacht auf Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und mit Hinweisen für Lungenüberblähung.

Neun Patienten boten ausser einer obstruktiven Ventilationsstörung eine der oben genannten Störungen:

- Vier Patienten mit Obstruktion und Anhalt für Lungenüberblähung.
- Drei Patienten mit Obstruktion und pathologischen Blutgasen.
- Zwei Patienten mit Obstruktion und Hinweisen für Rechts-Herz-Belastung.

In über der Hälfte der Fälle (20 Pat.) wurden neben einer obstruktiven Ventilationsstörung weitere funktionelle Ein-

schränkungen, die in direktem Zusammenhang mit dem Grundleiden gebracht und als mehr oder weniger schwerwiegende Folgezustände betrachtet werden konnten, nachgewiesen. Lungenfunktionsstörungen als Ausdruck eines obstruktiven Atemwegleidens zeigten 14 Patienten, jedoch lagen ihr thorakales Gasvolumen, ihre blutgasanalytischen und elektrokardiographischen Befunde im Normbereich.

4.5. Allergologische und immunologische Befunde

4.5.1. Polyvalente Sensibilisierungen

32 Patienten reagierten im routinemässigen Prick- und i.c.-Test abgesehen von A.fum. auch auf andere inhalative und nutritive Allergene. Nur in zwei Fällen ergab die Testung eine isolierte Reaktion auf A.fum.

4.5.2. Intracutane Tests auf Aspergillus fumigatus

Alle Patienten (34 Pat.) boten 20 Minuten nach intracutaner

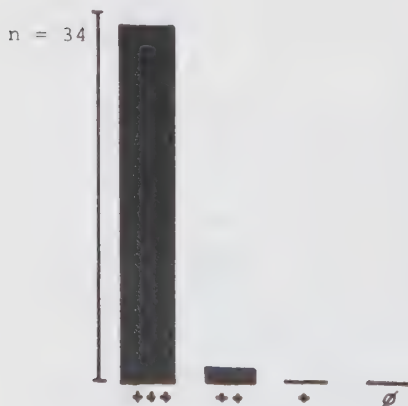


Abb. 7a: Intracutan-Test auf A.fum. (nach 20 min.).

Testung mit A.fum.-Extrakt deutlich gerötete und ödematöse Hautbezirke auf dem Rücken als Zeichen einer Sofortreaktion (Typ I). 33 Patienten hatten eine sehr starke (+++) und ein Patient hatte eine mittelstarke (++) Reaktion (Abb. 7a).

Nach vier Stunden zeigten 24 Patienten noch eine positive Reaktion auf A.fum. (Typ III), wobei man in 15 Fällen eine schwache (+), in sechs eine mittelstarke (++) und in drei Fällen eine sehr starke (+++) Hautreaktion ablesen konnte. Bei 10 Patienten war die Sofortreaktion bereits abgeblasst (Abb. 7b).



Abb. 7b: Intracutan-Test auf A.fum. (nach 4 Std.).

Nach 24 Stunden konnte nur noch bei 19 Patienten ein positives Ergebnis gefunden werden. In 11 Fällen war die Reaktion noch schwach (+), in drei mittelstark (++) und in fünf Fällen sehr stark (+++) nachweisbar.

Bei 15 Patienten waren Rötung und Schwellung von der Haut-
testung vollständig zurückgebildet (Abb. 7c).

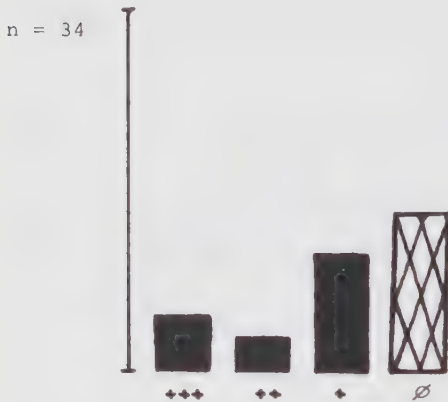


Abb. 7c: Intracutan-Test auf A.fum. (nach 24 Std.).

Stellt man die Reaktionen vom Soforttyp denen vom verzögerten bis späten Typus gegenüber, ergibt sich folgendes Bild (Abb. 8): Unter den 34 Patienten mit Sofortreaktion

n = 34 (Patienten mit
Typ I-Reaktion auf A.fum.).

-  - Typ I ohne Reaktion nach 4 u. 24 Std.
-  - Typ I mit Reaktion nach 4 u. 24 Std.



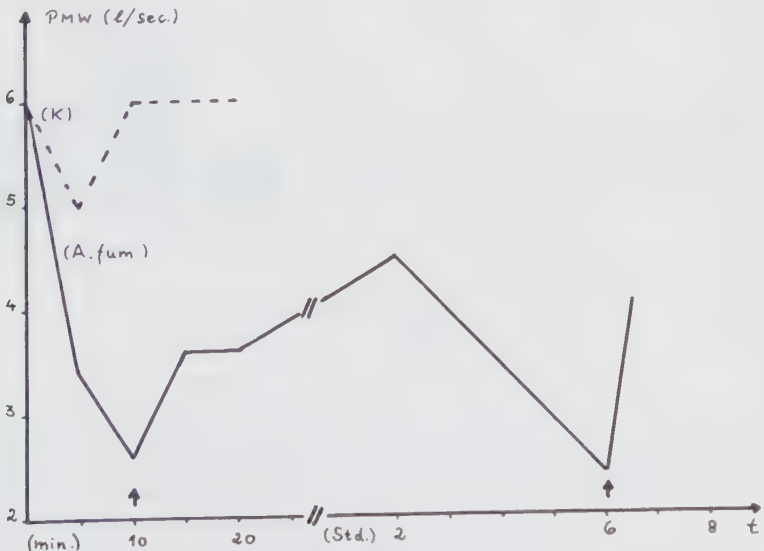
Abb. 8: Duale Reaktion im Intracutan-Test auf A.fum.

auf A.fum. liessen sich in 27 Fällen Reaktionen nach vier und 24 Stunden ablesen.

Bei sieben Patienten waren zu diesem Zeitpunkt keine Reaktions-spuren mehr zu finden.

4.5.3. Provokationstests

Eine inhalative bronchiale Belastung mit A.fum.-Lösung wurde nur an sechs Personen ausgeführt. Alle bis auf einen antworteten schon nach wenigen Minuten mit heftigen obstruktiven Atembeschwerden (Abb. 10a). Zwei Patienten zeigten nach 6 Std. erneut einen deutlichen Pneumometerwert-Abfall (PMW). Der Reaktionsverlauf (Typ I und Typ III) wird in Abb. 9 dargestellt.



--- (K): Kurvenverlauf nach Kontrollösung-Inhalation.

— (A.fum.): Kurvenverlauf nach A.fum.-Lösung-Inhalation.

↑: Bei PMW-Abfall: Broncholytika (nach 10 min. und 6 Std.).

Abb. 9: Duale Reaktion (Typ I und Typ III) nach IB mit A.fum.-Extrakt (Pat. 29).

Nach Provokation der Augenbindehaut mit einem Tropfen A.fum-Extrakt klagten 16 Patienten innerhalb kurzer Zeit über Juckreiz, Brennen, Tränenfluss, Fremdkörpergefühl etc. im Auge. Ein Patient wurde mit A. terreus-Lösung getestet. Das Ergebnis war positiv.

In einem Fall muss das Resultat fraglich positiv genannt werden, weil schon die NaCl-Lösung (Konrolle) leichtes Augenbrennen ausgelöst hatte (Abb. 10b).

n = 34 Patienten mit ABPA

- ☐ - Nicht getestet.
- ☒ - Negatives Ergebnis.
- ☒ - Fraglich positives Ergebnis.
- ☒ - Positives Ergebnis.



Abb. 10: Ergebnisse der Provokationstests auf A.fum.

a: IB. b: OT. c: NT.

Bei 11 Patienten wurde die Nasenschleimhaut mit A.fum.-Testlösung provoziert, bei vier Personen mit positivem Resultat, bei sieben mit negativem Ausgang (Abb. 10c).

4.5.4. Bestimmungen des allergen-spezifischen und des Gesamt-IgE

Mit Hilfe der RSRD, des RIST und PRIST konnten bei 31 Patienten erhöhte IgE-Serumspiegel nachgewiesen werden. Für drei Personen liegen keine Ergebnisse des Gesamt-IgE vor.

- Gruppe I (Normbereich): Kein Patient.
- Gruppe II (bis 400 IU/ml): Vier Patienten.
- Gruppe III (> 400-1000 IU/ml): 10 Patienten (1*).
- Gruppe IV (> 1000 IU/ml): 17 Patienten (4*).

Der RAST (A.fum.) wurde in den Serumproben von 26 Patienten bestimmt. In acht Fällen konnte kein RAST ausgeführt werden.

Die Ergebnisse verteilen sich auf die RAST-Klassen wie folgt:

- Klasse 0: Vier Patienten.
- Klasse 1: Drei Patienten.
- Klasse 2: 10 Patienten.
- Klasse 3: 8 Patienten.
- Klasse 4: Ein Patient.

Bei Mehrfachbestimmungen wurde der jeweils höchste Wert berücksichtigt. (Abb. 11)

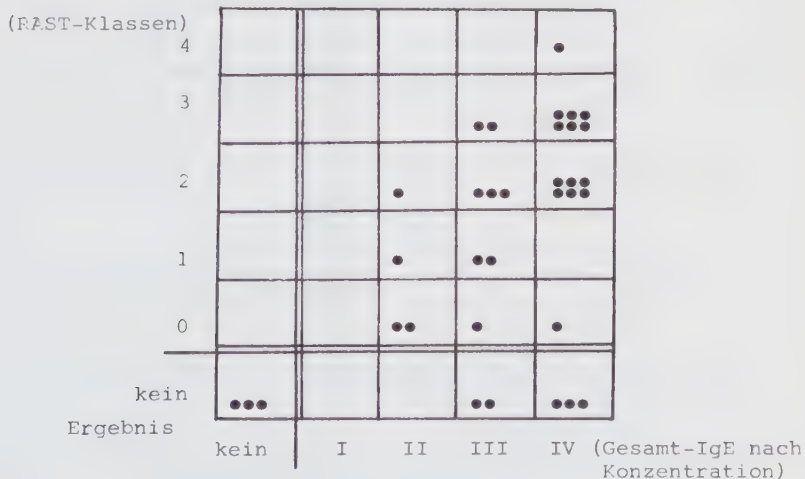


Abb. 11: Gegenüberstellung der allergen-spezifischen IgE-(A.fum.) und der Gesamt-IgE-Werte.

* Patienten mit atopischer Dermatitis (Anzahl).

4.5.5. Serumpräcipitine auf Aspergillus fumigatus

Einmal oder auch mehrmals wurden von allen Patienten (34 Pat.) Serumproben zur Präcipitinbestimmung auf A.fum. eingesandt. In vier Fällen ergaben sie negative Befunde. Für 30 Patienten wurden uns positive Ergebnisse zurückgeschickt, die sich folgendermassen gliedern lassen:

- Schwach positiv (+): Acht Patienten.
- Mittelstark positiv (++) : Neun Patienten.
- Sehr stark positiv (+++) : 13 Patienten.

Da an der Typ III-Reaktion präcipitierende Antikörper der IgG-Klasse beteiligt sind, sollen die Ergebnisse der Hauttestung denen der Präcipitin-Bestimmung in Abb. 12 gegenübergestellt werden.

Typ I: + Typ III: + Präcipitine: Ø 	Typ I: + Typ III: + Präcipitine: + 
Typ I: + Präcipitine: Ø	 Typ I: + Präcipitine: +

Abb. 12: Intracutan -Test-Ergebnisse und Präcipitinbestimmungen (A.fum.).

4.6. Therapie und Verlauf

Bronchospasmolytische und expectorationsfördernde Medikamente stehen unter den Angaben zur Therapie an erster Stelle, da alle Patienten unter asthmatischen Beschwerden leiden oder zumindest in früheren Lebensjahren unter Atemnots Anfällen litten.

25 Patienten wurden wiederholt antibiotisch behandelt, 27 erhielten über unterschiedlich lange Zeiträume Steroide und sechs Patienten hatten sich einer antimykotischen Therapie unterzogen.

Während des Hochgebirgsaufenthaltes traten bei keinem Patienten frische Infiltrate auf.

Die akuten Verschattungsbezirke, die bei stationärer Aufnahme bestanden, bildeten sich in kurzer Zeit (Tage bzw. 3-4 Wochen) zurück, während chronische Infiltrationen trotz klimatisch günstiger Bedingungen und intensiver therapeutischer Bemühungen sich kaum oder gar nicht besserten.

Die persistierende pulmonale Verschattung bei einem Patienten (Pat. 3) stellte sich als Aspergillom heraus.

Drei Patienten (Pat. 2, 19 u. 26) liessen neben flüchtigen Infiltraten Reste eines alten spezifischen Prozesses erkennen.

Wie wir nachträglich erfahren konnten, verstarben zwei Patienten (Pat. 10 u. 28) daheim im Status asthmaticus.

4.7. Tabellarische Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

In der Tab. 2a - 2d werden die Ergebnisse der hier vorgestellten 34 Patienten mit ABPA übersichtlich zusammengefasst. Die Dokumentation der Krankengeschichten befindet sich im Anhang.

Tab. 2a: Zusammenfassung klinischer Daten der 34 Patienten mit ABPA.

Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1) Alter	37	31	44	38	55	44	43	37	37	42
♀ / ♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♂
Fremddiag.	PTb	PTb	Tb	P	P	PTb			P	Asp
2) atop.St. FA.	∅	+	∅	+	+	+	∅	+	+	+
EA.	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+	+
Beschw.-Beg.	3	2	5	7	6	4	2	4	3	6
3) obstr.VS.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rö-Th-Bef.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sputum Eos.	+	+	+	+	+	+	+	∅	+	+
A.	+		+		+		+			+
Bluteos. %	+	+	∅	+	+	+	+	+	+	+
cmm	+		∅	+	+	+	+	+	+	+
4) lufu., blutg.,	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
ekg. Para-	b				b				b	
meter	c							c	c	c
(a - d)	d			d	d		d			
5) IgE-Gr.	II		IV		III	IV	IV	III	II	IV
poly.Sensib.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A.fum.-Tests:										
n.20 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
i.c.n. 4 Std.	+	∅	∅	∅	++	++	+	+++	∅	+++
n.24 Std.	∅	∅	+	∅	∅	+++	+	+++	∅	∅
IB.	+		∅	+						
OT.					+	+++				+
NT.					∅					+
RAST-Kl.	2				1	3	2		1	
Präcip.	+++	++	+++	+	∅	++	+++	∅	+	++
6) Therapie	ABD	ABD	CD	ABD	BD	ABD	AED	AED	ABD	ABCD

Tab. 2b: Zusammenfassung klinischer Daten der 34 Patienten mit ABPA.

Nr.:	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1) Alter	37	25	27	54	50	40	39	44	41	37	25
Q / O ⁺	O ⁺	C ⁺	O ⁺	O ⁺	O ⁺	O ⁺	O ⁺	O ⁺	Q	Q	Q
Fremddiag.		Tb	PTb	P	P	P	P	Tb	Tb		
2) atop.St. FA.	+	+		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	+	Ø	+
EA.	+	+	+	Ø	Ø	Ø	+	Ø	+	+	+
Beschw.-Beg.	10	5	4	21	16	14	8	34?	3	2	4
3) obstr.VS.	+	+	+	+	+	Ø	+	+	+	+	(+)
Rö-Th-Bef.	+	+	+	+	+	(+)	+	+	+	(+)	+
Sputum Eos.	+		+	+	+	Ø	+	+	+	+	+
A.	+		Ø	Ø	Ø			+	+		
Bluteos. %	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Ø	+
cmm	+	Ø		+	+	Ø	Ø	+	+	+	+
4) lufu., blutg.,	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
ekg. Para-	b	b	b	b	b						(b)
meter	c		c	c			c				
(a - d)	d										
5) IgE-Gr.	IV*	IV	IV	IV	III	III	IV	III	IV		III*
poly.Sensib.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
A.fum.-Tests:											
n.20 min.	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
i.c.n. 4 Std.	+	+	Ø	+	+	+	Ø	++	++	+	+
n.24 Std.	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+	Ø	+++	++	+	+
IB.						+			+		
OT.	++	++			+	++		+		+++	
NT.	+	+			Ø	Ø		Ø			
RAST-Kl.	2	3		3	1	0	2	2	2		2
Präcip.	++	Ø	+++	+++	Ø	+	++	+	+++	++	+++
6) Therapie	AED	BD	AD	ABD	AD	D	APD	ACD	BD	BD	BD

Tab. 2c: Zusammenfassung klinischer Daten der 34 Patienten mit ABPA.

Nr.:	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1) Alter	33	40	50	12	37	40	42	17	11
♀ / ♂	♂	♀	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♀
Fremddiag.	Asp	Asp	P		Tb	TbT	P	P	Tb
2) atop.St. FA.	∅	+	+	+	+	∅	+	+	+
EA.	∅	+	∅	(+)	+	+	+	+	+
Beschw.-Beg.	26	7	32	2	3	2	5	2	5
3) obstr.VS.	+	(+)	+	+	+	(+)	+	(+)	∅
Rö-Th-Bef.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sputum Eos.	+	+	+		+	+	+	+	
A.	+		∅					∅	
Bluteos. %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
cmm	+	+	+	+			+	+	+
4) lufu., blutg.,	a	a	a	a	a	a	a	a	(a)
ekg. Para-	b				b		b		
meter	c						c		
(a - d)							d		
5) IgE-Gr.	II	III	II	IV	III	IV*	IV*	IV	IV
poly.Sensib.	∅	+	∅	+	+	+	+	+	+
A.fum.-Tests:									
n.20 min.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
i.c.n. 4 Std.	∅	++	+	+	+++	∅	∅	++	+
n.24 Std.	∅	++	∅	+	+++	∅	+	++	+++
IB.								+	
OT.	++		+	+++	+++			+++	+
NT.			∅					∅	
RAST-Kl.	0		0	3	3	2	3	3	2
Präcip.	+++	+++	+	+++	+++	++	++	+	++
6) Therapie	ABCD	ABCD	ABD	BD	ABD	CD	ABD	ABD	ABD

Tab. 2d: Zusammenfassung klinischer Daten der 34 Patienten mit ABPA.

Nr.:	31	32	33	34
1) Alter	39	39	51	51
♀ / ♂	♀	♂	♂	♀
Fremddiag.	P	P	PTb	Tb
2) atop.St. FA.	Ø	+	+	Ø
EA.	+	+	+	+
Beschw.-Beg.	3	8	3	2
3) obstr.VS.	+	+	+	+
Rö-Th-Bef.	+	(+)	+	+
Sputum Eos.	+	+	Ø	+
A.	Ø	Ø	Ø	+
Bluteos. %	+	+	+	+
mm	+	Ø	Ø	+
4) lufu., blutg.,	a	a	a	a
ekg. Para-	b		b	b
meter	c			c
(a - d)	d		d	d
5) IgE-Gr.	III	IV	III	IV*
poly.Sensib.	+	+	(+)	+
A.fum.-Tests:				
n.20 min.	+++	+++	+++	+++
i.c.n. 4 Std.	Ø	+	+	+
n.24 Std.	+	+	Ø	+
IB.				
OT.		+++	+++	
NT.		Ø	(+)	
RAST-Kl.	3	0	2	4
Präcip.	+	++	+++	+
6) Therapie	ABD	ABD	ABD	ABD

+ : Positiver Befund.
 - : Negativer Befund.
 - : Fortlaufende Nummerierung der Patienten mit ABPA (1 - 34)
 (entspricht der Reihenfolge in der Kasuistik).
 - a: Obstruktive Ventilationsstörung.
 - b: Anhalt für Lungenüberblähung.
 - c: Zeichen respiratorischer Insuffizienz.
 - d: Hinweise für Rechts-Herz-Belastung.
 - *: Patienten mit atopischer Dermatitis.
 - Asp: Aspergillose.
 - T: Bronchialtumor.
 - A: Antibiotika.
 - B: Steroide.
 - C: Antimykotika.
 - D: Bronchospasmolytika und Expektorantien.

Erläuterungen: ➔

5. DISKUSSION

Seit mehr als 25 Jahren ist das Krankheitsbild der ABPA bekannt. Exogen allergische Ursache sind Sporen, zumeist die von *A. fum.* Besonders charakteristisch für diese Erkrankung sind Typ I- und Typ III-Reaktion im Intracutantest (*A.fum.*), Präcipitinnachweis und rezidivierende flüchtige Lungeninfiltrate.

Die hier vorgestellten 34 Patienten mit ABPA werden im folgenden anhand der Literatur vergleichend betrachtet.

5.1. Vorkommen und Verbreitung von Aspergillen und allergischer broncho-pulmonaler Aspergillose

Zahlreiche Publikationen über Vorkommen und Verbreitung von Aspergillus-Sporen wurden im ersten Teil der Arbeit zusammengetragen und auszugsweise referiert. Abweichende oder widersprüchliche Resultate konnten wegen unterschiedlicher Messmethoden, Beobachtungszeiträume, Untersuchungsbedingungen etc. nicht miteinander verglichen werden.

Weitgehende Uebereinstimmung besteht aber unseres Erachtens darüber, dass Aspergillus-Sporen gut auf abgestorbenem, organischen Material und bei hoher Luftfeuchtigkeit gedeihen. Sie werden an trockenen Wintertagen besonders zahlreich "verstäubt" und lassen sich in geschlossenen Räumen, in Stadt- und Landluft, sowie in verschiedenen Tätigkeitsbereichen des Menschen nachweisen. Aufgrund ihrer Grösse ($2-3\mu\text{m}$) und ihrer Schwebefähigkeit werden sie weit in der Umwelt verbreitet.

Messungen des Aspergillus-Sporengehaltes der Luft in Wohnungen oder an Arbeitsplätzen von Patienten konnten wir nicht durchführen, weil der Heimatort unserer Patienten

vielfach mehrere hundert Kilometer von der Klinik entfernt lag. Deshalb versuchten wir, die Erkenntnisse über Vorkommen und Verbreitung dieser Sporen in unsere Fragen zur Allergieanamnese mit einzubeziehen.

Nur wenige Patienten machten Angaben, die eine Aspergillus-Sporen-Exposition vermuten liessen:

- 6 Patienten (Pat. 1, 10, 11, 14, 15 u. 20) hatten Beschwerdenhöhepunkte in den Monaten Oktober bis März.
- 4 Patienten (Pat. 2, 7, 16 u. 32) gaben an, Atemnotanfälle in feuchten Räumen, regennassen Laubwäldern, in Vogelhäusern im Zoo oder in Bäckereien zu bekommen.

Verglichen mit den Untersuchungsergebnissen von McCARTHY & PEPYS (1971a) und MALO et al. (1977a) über zunehmende Beschwerden im Winter oder bei Kontakt mit Vögeln ergab sich bei den meisten unserer Patienten anamnestisch kein Hinweis für eine Aspergillus-Sporen-Exposition daheim oder am Arbeitsplatz.

Die ABPA wird weltweit beobachtet.

Auf eindeutig regionale Unterschiede im Auftreten der ABPA (Exeter und Bristol/GB) wies HFNDERSON (1968) hin und vermutete als Ursache Schwankungen im Aspergillus-Sporengehalt der Luft.

Versuche, das Vorkommen der ABPA mit dem Luftsporengehalt einzelner Länder (z.B.: USA und GB) zu vergleichen, scheiterten an divergierenden Problemstellungen, Untersuchungsmethoden etc.

Unserer Ansicht nach kommt die ABPA in den verschiedenen Ländern unter anderem auch deshalb unterschiedlich häufig vor, weil nicht überall mit gleicher Intensität nach ihr geforscht wird.

Unsere Untersuchungen gaben weder Hinweise, dass die ABPA regional gehäuft auftritt, noch konnte die Vermutung bestätigt werden, dass sie in letzter Zeit zunehmend vorkommt.

Uebereinstimmend mit McCARTHY & PEPYS (1971a) fiel auch unter unseren Patienten keine besondere Alters- und Geschlechterverteilung auf.

5.2. Atopische Reaktionslage des Patienten

Aus den Fallbeschreibungen vieler Autoren wie PEPYS et al. (1959), SPOTNITZ & OVERHOLT (1967), HENDERSON (1968), KIMMEL (1969), SLAVIN et al. (1969), GOLBERT & PATTERSON (1970), McCARTHY & PEPYS (1971a), CHAN - YEUNG et al. (1971), JORDAN et al. (1971), REED et al. (1972), SAFIRSTEIN (1973), PATTERSON et al. (1973), MORR & v.WICHERT (1974), WARNOCK et al. (1974), BARDANA et al. (1975), KONNO & SASAKI (1975) und KHAN et al. (1976) geht hervor, dass die atopische Reaktionslage der Patienten wichtige Voraussetzung für die Entstehung einer ABPA ist.

Häufig sind frühkindliche asthmatische Beschwerden.

PEPYS (1969) fasst demnach die ABPA als Komplikation eines bereits bestehenden Asthma bronchiale allergicum auf.

Bei 29 unserer Patienten lieferten schon Familien- und/oder Eigenanamnese eindeutige Hinweise für einen atopischen Status. Die positive Hautreaktion auf A. fum. - Extrakt und die bei den meisten Patienten (32 Pat.) noch zusätzlichen Sensibilisierungen auf andere inhalative und nutritive Allergene zeigen, dass alle unsere Patienten eine - wenn auch unterschiedlich ausgeprägte - atopische Reaktionslage besitzen. Zusätzliche Untersuchungsergebnisse (Gesamt-IgE-Bestimmungen, RAST oder Provokationstest) bestätigten diesen Eindruck.

Alle 34 Patienten litten seit Jahren unter einem Asthma bronchiale allergicum. Bei 28 Patienten hatte das obstruktive Atemwegsleiden bereits im 1. Lebensjahrzehnt begonnen.

Demnach demonstrieren auch unsere Befunde, dass die ABPA als Komplikation eines in der Regel langjährigen Asthma bronchiale allergicum angesehen werden kann.

5.3. Rezidivierende flüchtige Lungeninfiltrate

Der menschliche Respirationstrakt verfügt über mechanische, humorale und zelluläre Abwehrmechanismen. (14)

Nach BARTHE (1968), ZELLNER (1969), KENNEDY et al. (1970) und SKOBEL (1974) begünstigen Antibiotika- und Steroidbehandlung Pilzabsiedlung und Myzelwachstum auf der Bronchialschleimhaut. (15)

Als Folge dieser Therapie kann sich nach Beobachtung von BASSERMANN (1963), YOUNG et al. (1969), ZELLNER (1969) und HELM et al. (1974) bei abwehrgeschwächten Personen und bei Patienten mit Defektzuständen (nach Pneumonie, Lungenabszess etc.) eine invasive Aspergillose entwickeln. Diese Erkrankung kann - offenbar nach massiver Sporenexposition - auch soweit gesunde Individuen befallen, wie eine Kasuistik von HÖER et al. (1964) zeigt.

Bei asthmatischen Patienten mit atopischer Reaktionslage kommt es offenbar nicht zum invasiven Aspergilluswachstum, sondern nach Absiedeln der Sporen und permanentem Antigenkontakt zur Sensibilisierung, Typ I - und später Typ III-Reaktion (PEPYS et al. 1959 , MCCARTHY & PEPYS 1971a).

(14) Uebersicht in der Arbeit von de HALLER (1977).

(15) Zusammenfassende Darstellungen in den Publikationen von BASSERMANN (1963), WEGMANN (1968), RENOVANZ (1973), de HALLER (1977) und RENOVANZ & DOBAY (1977).

5.3.1. Röntgenologische Aspekte

Flüchtige pulmonale Verschattungsbezirke waren bei allen unseren Patienten (34 Pat.) im Verlauf ihrer Erkrankung aufgetreten, wenn sie auch nicht alle im akuten Stadium röntgenologisch erfasst werden konnten. Doch deuten Restinfiltrationen und -indurationen, fibrosierende Lungen- und deformierende Bronchialveränderungen auf abgelaufene, infiltrative Prozesse hin. Wegen ihres flüchtigen Charakters und wegen bisweilen asymptomatischer akuter Episoden ist nicht immer die Notwendigkeit einer Röntgen-Thorax-Aufnahme gegeben. Pulmonale Infiltrationen können oft nur durch engmaschige Kontrollen nachgewiesen werden (PEPYS et al. 1959, HENDERSON 1968, SKOBEL 1971, MCCARTHY & PEPYS 1971a, SAFIRSTEIN et al. 1973, MALO et al. 1977b).

Aufgrund dieser Nachweisschwierigkeiten wagten wir für unsere Patienten keine Aussage über erstmaliges Auftreten von Infiltraten und deren Häufigkeit im Verlauf der Jahre.

Flüchtige pulmonale Infiltrationen werden von PEPYS et al. (1959) und CITRON (1975) folgendermassen differenziert:

- Verschattungsbezirke, die sehr unbeständig - im Sinne einer eosinophilen Pneumonie - über die Lunge wandern, ohne sich an anatomische Grenzen zu halten.
- Verschattungsbezirke, die nach mucöser Verlegung der Bronchien durch Segment- oder Lappenkollaps entstehen.

Beide Infiltratformen fanden wir auch unter unseren Patienten und konnten übereinstimmend mit HENDERSON (1968) und MALO et al. (1977b) feststellen, dass sie sich bevorzugt in den Oberlappen manifestieren, im weiteren Krankheitsverlauf aber auch in anderen Lungenabschnitten.

Entsprechend den Angaben von PEPYS (1969) und SIMON (1974) +) lösten sie sich schon nach Tagen beziehungsweise nach 3-4 Wochen auf, bisweilen nach Abhusten bräunlicher, mucöser

Sputumpfropfen: "plugs" (SCADDING 1967).

Schon SHAW et al. (1957) beobachteten bei Asthmatikern die Verstopfung Bronchien zweiter Ordnung durch glasig, grünlich-graue Schleimpfropfen. Folge wiederholter bronchialer Verlegung waren zystische Bronchiektasen.

Aussackungen proximaler Atemwege bei normaler Peripherie stellte SCADDING (1967) bronchographisch in den Lungenabschnitten dar, über die wiederholt flüchtige Infiltrate abgelaufen waren. Diese typischen, zentralen Bronchiektasen der ABPA wurden von vielen Untersuchergруппen nachgewiesen (HINSON et al. 1952, PEPYS et al. 1959, SPOTNITZ & OVERHOLT 1967, HENDERSON 1968, KIMMEL 1969, MCCARTHY & PEPYS 1971a, CHAN-YEUNG et al. 1971, REED et al. 1972, MORR & v. WICHERT 1974, WARNOCK et al. 1974, KONNO & SASAKI 1975, HART et al. 1976, MINTZER et al. 1977).

Bronchographisch wurden bei einem unserer Patienten (Pat. 1) Bronchiektasen dargestellt, bei einem anderen Patienten (Pat. 10) durch Obduktion diagnostiziert. Wegen schwerer obstruktiver Ventilationsstörung wurde bei weiteren Patienten auf eine Bronchographie verzichtet.

In verschiedenen Phasen ihrer Erkrankung boten alle unsere Patienten die für die ABPA typischen röntgenologischen Befunde, die von massiven homogenen Verschattungen und ungleichmässig wolkigen Aufhellungszonen bis hin zu tubulärer Zeichnung und feinwandigen Ringschatten reichen, wie sie auch von SIMON (1974)⁺, MALO et al. (1977b) und MINTZER et al. (1977) immer wieder beschrieben wurden.

Bei vielen unserer Patienten hatten die Infiltrate bereits röntgenologische Spuren hinterlassen, die entweder den Verdacht auf bronchialdeformierende Prozesse rechtfertigten oder Anhalt für fibrosierende Lungenveränderungen, peribronchiale Restinfiltrationen und -indurationen boten.

⁺) in: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)

Die röntgenologische, infiltrative Verschattung wurde in zwei Fällen (Pat. 15 u. 32) - wie sich nach Fiberglasbronchoskopie herausstellte - durch eine Lappenstenose verursacht.

5.3.2. Histopathologische Aspekte

Da flüchtige Lungeninfiltrate fälschlicherweise zur Resektion von Lungenlappen und -segmenten oder aufgrund diagnostischer Unklarheiten zur Probethorakotomie geführt haben, liegen histologische Befunde infiltrativer Gewebsabschnitte vor.

Uebereinstimmend fanden HUSEPFE (1967), GOLBERT & PATTERSON (1970), CHAN-YEUNG et al. (1971), JORDAN et al. (1971) und WARNOCK et al. (1974) zahlreiche Granulome, Langhans'sche Riesenzellen und Epitheloidzellen, ausserdem Läsionen mit grossen konfluierenden, zentralen Nekrosen und teilweise verdickten Alveolarsepten.

Nach HEARD (1974) entspricht dieses histologische Bild der Histopathologie einer exogenen allergischen Alveolitis, weist aber auf eine zelluläre Immunantwort hin.

In der Literatur gibt es gegensätzliche Ansichten über die Entstehungsmechanismen flüchtiger Lungeninfiltrate bei der ABPA und über die daran beteiligten allergischen Reaktionstypen.

Nach Meinung von LONGBOTTOM & PEPYS (1964) sind A.fum.-Antikörper vom Reagin- und Präzipitin-Typ für die Infiltratentstehung wichtig. PEPYS (1969) vermutet hinter den infiltrativen Prozessen der ABPA eine Typ III-Reaktion.

Hingegen sahen weder CHAN-YEUNG et al. (1971) in histologischen Präparaten infiltrativen Gewebes Immunokomplexe noch wiesen JORDAN et al. (1971) eine ausgeprägte Vaskulitis nach, die für eine Typ III-Reaktion charakteristisch wären.

So denken auch andere Autoren (TURNER et al. 1972, MORR & v.WICHERT 1974, WETTENGEL 1974, v.WICHERT & MORR 1977) an die mögliche Beteiligung einer Typ IV-Reaktion, zumal die

Histologie, der Nachweis zytophiler Aspergillus-Antikörper von ASSEM ⁽¹⁶⁾ und die immunologischen Ergebnisse (Aspergillus-Antigen induzierte Lymphozyten-Transformation) von FORMAN et al. (1977) auf eine zelluläre Immunantwort hindeuten.

Deshalb sind möglicherweise sowohl Typ III- als auch Typ IV-Reaktion an der Entstehung flüchtiger Lungeninfiltrate bei der ABPA beteiligt.

Nach Vermutungen von CAMPBELL & CLAYTON (1964) werden die lokalisierten bronchialen Destruktionen bei der ABPA weniger durch allergische Reaktion als viel mehr durch Toxinwirkung des Schimmelpilzes verursacht.

Da bei keinem unserer Patienten bioptisches Material aus infiltrativem Gewebe entnommen wurde, sollten die divergierenden Ansichten lediglich referiert werden, ohne sie mit eigenen Befunden konfrontieren zu können.

5.4. Mucöse, bräunliche Sputum-"plugs" mit Aspergillen (Mycelien und Konidien)

Nach HINSON et al. (1952) bestehen Sputum-"plugs" aus allergischem Exsudat, Pilzmycelien, Mucus, Fibrin, Eosinophilen, Curschmann'schen Spiralen und Charcot-Leyden'schen Kristallen.

Der Nachweis von Aspergillus-Mycelien oder -konidien erfolgt quantitativ im direktmikroskopischen Präparat oder qualitativ auf Kulturnährböden.

Während die mikroskopische Untersuchung allein in ihrer Aussagekraft unbefriedigend ist (SCHOLER 1968, WOLF 1969), erzielt man durch gleichzeitige Anwendung beider Methoden genauere Ergebnisse, wobei ein reichliches kulturelles

(16) Persönliche Mitteilung in der Uebersichtsarbeit von CITRON (1975).

Wachstum zusammen mit mikroskopischem Nachweis von Mycelien für einen Aspergillus-Befall des Bronchialsystems spricht (ENGLISH & HENDERSON 1967).

Der Aussagewert positiver Sputumbefunde wird nach Meinung von CAMPBELL & CLAYTON (1964), SLAVIN (1976) und STRIMLAN et al. (1977) dadurch geschwächt, dass Aspergillen in der Atmosphäre die Bronchialschleimhaut kontaminieren können.

STAIB (1974) wies Aspergillus-Sporen in der Ausatemluft eines soweit Lungengesunden nach.

PEPYS et al. (1959) und SEATON & MULLIAN (1977) sehen eine Korrelation zwischen Luftsporengesamtgehalt mit seinen jahreszeitlichen Schwankungen und Aspergillus-Nachweis in Lunge oder Auswurf. Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungsergebnisse von ADISESHAN et al. (1971), bei deren Patienten die häusliche Exposition nicht mit dem Sputumbefund übereinstimmte.

PEPYS et al. (1959) und CHAKRAVARTY (1964) fiel auf, dass Patienten mit asthmatischen Beschwerden häufiger Aspergillen im Auswurf haben, als Personen mit anderen Atemwegsleiden, und vermuteten, dass bei Asthmatikern mit Schimmelpilz-Sensibilisierungen die allergischen Vorgänge eine erhöhte Aspergillus-Retention bewirken.

Selbst in akuten Phasen mit flüchtigen pulmonalen Verschattungen berichteten HINSON et al. (1952), CAMPBELL & CLAYTON (1964) und ADISESHAN et al. (1971) über nur gelegentlich positive oder wiederholt negative Sputumdiagnostik auf Aspergillen, während andere Arbeitsgruppen (HENDERSON 1968, KHAN et al. 1976) gerade dann häufig Aspergillen im Sputum diagnostizierten.

Teilweise divergierende Literaturangaben lassen den Aspergillus-Nachweis im Sputum als unsicheres diagnostisches Krite-

rium erscheinen.

Bei 18 unserer Patienten wurde das Sputum sowohl direkt mikroskopisch als auch kulturell gründlich untersucht. Im Auswurf von 10 Patienten wurden Aspergillen nachgewiesen, acht Sputumproben waren negativ.

5.5. Blut- und Sputumeosinophilie

HINSON et al. (1952), CAMPBELL & CLAYTON (1964), SLAVIN et al. (1969), McCARTHY & PEPYS (1971a), SAFIRSTEIN (1973), WARNOCK et al. (1974) und BARDANA et al. (1975) berücksichtigten sowohl Blut- als auch Sputumeosinophilie als wichtigen klinischen Parameter für die Diagnose der ABPA.

Unsere Untersuchungen ergaben bei 32 Patienten erhöhte Eosinophilenwerte im Blut und bei 28 Patienten über 10% Eosinophile im Sputum, häufig aber bis zu 90%.

Bei Bestimmungen nach grösseren zeitlichen Intervallen treten Schwankungen auf, wie sie auch von PEPYS et al. (1959) und KHAN et al. (1976) erwähnt werden. Dies mag die negativen Befunde einiger unserer Patienten erklären.

Wir sehen extrem hohe Eosinophilenwerte im Differentialblutbild und Sputum allerdings auch beim nicht-allergischen intrinsic Asthma bronchiale (VIRCHOW 1973).

Nach McCARTHY & PEPYS (1973) ist die Eosinophilie bei der kryptogenen eosinophilen Pneumonie noch ausgeprägter als bei der ABPA.

In einer Jahre zurückliegenden Arbeit von CHAPMAN & CLARK (1968) fanden wir als mögliche Erklärung für die periphere Eosinophilie bei der ABPA den in diesem Zusammenhang interessanten Hinweis, dass offenbar Polysaccharide der Aspergillus-Sporen eosinotactische Eigenschaften besitzen.

5.6. Hautreaktionen auf Aspergillus fumigatus vom Typ I und Typ III

Angaben über Schimmelpilzsensibilisierungen im Hauttest variieren stark.

HENDERSON (1968) sah bei 10 - 20% seiner Patienten mit Asthma einen positiven Pricktest auf Aspergillus fumigatus, PEPYS (1969) bei etwa 13% der Asthmatiker.

Nach van der WERFF (1966) können die Auswahl der Patienten, spezifische Sensibilisierungen bei Schimmelpilzallergikern, quantitative und qualitative Momente des Luftsporengehaltes und Faktoren rein technischer Art Einfluss auf die schwanken- den Prozentangaben haben.

WORTMANN (1974) nimmt an, dass die wenig aggressiven Schimmelpilzsporen eines "Schleppers" (d.h. anderer Allergene) bedürfen, um Sensibilisierungen hervorzurufen.

Uebereinstimmend mit PEPYS et al. (1959), SPOTNITZ & OVERHOLT (1967), GOLBERT & PATTERSON (1970), MCCARTHY & PEPYS (1971a), CHAN-YEUNG et al. (1971), REED et al. (1972), SAFIRSTEIN (1973), PATTERSON et al. (1973), MORR & v. WICHERT (1974), WARNOCK et al. (1974), HART et al. (1976), KHAN et al. (1976) und ZELLWEGGER & FAVEZ (1977) erschien auch uns, die duale Reaktion (Typ I und Typ III auf A.fum.) ein wichtiges diagnostisches Kriterium für die ABPA zu sein.

Alle unsere Patienten (34 Pat.) reagierten im Intracutan-Test mit einer positiven Sofortreaktion (nach 20 min.) auf A.fum.-Extrakt.

27 Patienten zeigten nach 4 und 24 Stunden eine zum Teil erhebliche Rötung, Schwellung und Infiltration als Ausdruck einer verzögerten oder "Arthus"-Reaktion. Bei einigen unserer Patienten (8 Pat.) war das Testergebnis nach 24 Stunden für eine Typ III-Reaktion noch aussergewöhnlich stark. Drei Patienten hatten nach 4 Stunden keine Reaktion, nach 24 Stun-

den aber einen schwach positiven Infiltrationsbezirk. Diese Befunde lassen an die Beteiligung einer zellvermittelten Spätreaktion denken.

Offenbar beeinflusst die Qualität der Testsubstanz den Reaktionsablauf. So beschreibt KABE (1974/75) eine duale Reaktion bei Testung (Intracutan-Test und inhalative bronchiale Belastung) mit der Polysaccharidfraktion von A.fum., während Typ I-, Typ III- und Typ IV-Reaktion bei Verwendung der Proteinfraktion auftraten.

Unterschiedliche zeitliche Kriterien (nach KABE (1974/75) ist in der Regel die Typ III-Reaktion bereits nach 12 Std. abgeklungen, nach PEPYS (1969) aber hält sie 24-36 Std. an) erschweren sowohl bei der bronchialen Provokations- als auch bei der Intracutan-Testung die exakte Differenzierung zwischen Typ III- und Typ IV-Reaktion.

PEPYS (1969) konnte bei Patienten mit ABPA die Typ III-Hautreaktion (A.fum.) nach Probeexzision histologisch sichern.

Zeitlicher Reaktionsablauf und gute Ansprechbarkeit der Infiltrate auf Steroide sind - nach Beobachtungen von PEPYS et al. (1959) und PEPYS (1969) sowie eigenen Befunden - charakteristisch für eine Typ III-Reaktion.

Mikroskopische Untersuchungen infiltrativer Lungengewebsabschnitte dagegen deuten eher auf eine Typ IV-Reaktion hin (wie unter 5.3.2. ausgeführt).

Allgemein diskutiert wird die Annahme, dass die Typ I-Reaktion für die "Arthus"-Reaktion eine initiale Bedeutung hat, etwa derart, dass die IgE-vermittelte Reaktion Histamin und andere Mediatoren freisetzt und - wie SLAVIN (1976) meint - durch erhöhte Gefäßpermeabilität dem IgG günstige Reaktionsbedingungen schafft.

5.7. Präcipitine auf Aspergillus fumigatus

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse von CAMPBELL & CLAYTON (1964), LONGBOTTOM & PEPYS (1964), PEPYS (1966), HENDERSON (1968) und MCCARTHY & PEPYS (1971a) kann man bei 60 bis über 90% der Patienten mit ABPA Präcipitine auf Aspergilli, zumeist A.fum. erwarten. Doch kommen sie auch bei anderen Erkrankungen vor:

Aspergillom (LONGBOTTOM et al. 1964), Asthma bronchiale (PEPYS et al. 1959), Malzarbeiterlunge (RIDDLE et al. 1968, CHANNELL et al. 1969), Farmerlunge (PEPYS et al. 1962, JAMESON 1969), Taubenzüchterkrankheit (MUELLER et al. 1976), zystische Fibrose (MEARNS et al. 1965, MEARNS et al. 1967, MCCARTHY et al. 1969, WARREN et al. 1975) und bronchialdeformierende Prozesse oder andere Defekte (MISHRA et al. 1976). Divergierende Meinungen gibt es zum Präcipitinnachweis bei pulmonal unauffälligen Personen. Während MEARNS et al. (1967), MORR et al. (1974) und WETTENGEL (1974) in ihrem Kollektiv gelegentlich Präcipitine nachwiesen, gelang es MISHRA et al. (1976) in einer Blutspendergruppe nicht.

Für die Präcipitinbildung ist nach Untersuchungen von KHAN et al. (1977) offenbar entscheidend, ob die Aspergillus-Sporen sich auf der Bronchialschleimhaut absiedeln und wachsen können, und nicht so sehr, ob eine massive Sporenexposition und -inhalation stattgefunden hatte.

In unterschiedlich starker Ausprägung boten 30 unserer Patienten Serumpräcipitine auf A.fum. Bei wiederholter Bestimmung in wochen- bis jahrelangen Zeitabständen zeigten sich Schwankungen, die offenbar auf unterschiedlich intensive Aspergillus-Sporenexposition und auf phasenhaften Verlauf der Erkrankung hindeuten.

Obwohl bei der ABPA - wie Untersuchungen von PATTERSON et al. (1973), BARDANA et al. (1975) und SOBTI & BARDANA (1975) zei-

gen - im Serum keine besonders hohen IgA-, IgC- oder IgM-Werte auffallen, sind IgG-Antikörper an der Typ III- Reaktion (A.fum.) beteiligt (PEPYS 1969). Daher stellten wir die Ergebnisse der Hauttestung den Präcipitinbefunden gegenüber. Bei 23 unserer Patienten gehen Typ I- und Typ III-Reaktion mit positiven Präcipitinen auf A.fum. einher, 7 Patienten bieten Typ I- ohne Typ III-Reaktion aber mit Präcipitinen und vier Patienten Typ I- und Typ III-Reaktion ohne Präcipitine.

Eine Erklärung dafür, dass die Typ III-Reaktion (A.fum.) ohne Präcipitinnachweis und vice versa vorkommen kann, mag in einer Diskrepanz zwischen zirkulierenden, präcipitierenden Antikörpern und lokalen IgG-Antikörpern liegen. CITRON (1974) und WETTENGEL (1974) äussern die Ansicht, dass sich die Antigen-Antikörper-Komplexe bei mässigem Antigenüberschuss auflösen können.

5.8. Provokationstests

Nach Beobachtungen von McCARTHY & PEPYS (1971b) tritt bei Patienten mit ABPA die duale Reaktion nicht nur beim Hauttest, sondern auch nach inhalativer bronchialer Provokation (mit A.fum.-Lösung) auf.

GOLBERT & PATTERSON (1970) gelang die passive Uebertragung von Typ I- und Typ III-Reaktion eines ABPA-Patienten auf einen Affen, der nach inhalativer bronchialer Belastung (IB) mit A.fum.-Extrakt sogar flüchtige Verschattungszoneen zeigte.

Bei fünf unserer Patienten wurde durch eine IB (A.fum.) eine Sofortreaktion (Typ I) ausgelöst, zwei unter ihnen (Pat. 16 u. 29) reagierten nach 6 Std. erneut mit einem Bronchospasmus (verzögerte Sofortreaktion - möglicherweise Typ III).

Ophthalmotest und Nasenprovokationstest gaben bei unseren Patienten Anhalt für weitere Schleimhautsensibilisierungen.

Beim Ophthalmotest reagierten weitaus mehr Patienten positiv als beim Nasenprovokationstest.

MCCARTHY & PEPYS (1971b) berichteten auch für den Nasenprovokationstest über duale Reaktionsformen. Diese allerdings sahen wir bei keinem unserer Patienten.

Da inhalative bronchiale Belastungsproben - wie auch Erfahrungen von PEPYS et al. (1959) lehren - für Patienten mit ABPA nicht risikolos sind, wurde bei uns vielfach auf eine bronchiale Provokation verzichtet.

5.9. Nachweis von allergen-spezifischem IgE auf Aspergillus fumigatus und vom Gesamt-IgE

Nach Arbeiten von VIRCHOW et al. (1975) und KSOLL & HAESELER (1977) ist zwar eine Korrelation zwischen Nasenprovokationstest oder Ophthalmotest (A.fum.) und RAST unbefriedigend, dagegen liegt die Übereinstimmung zwischen Ergebnissen des inhalativen Belastungstests (A.fum.) und den RAST-Werten bei etwa 80%.

Aus den Untersuchungen von TURNER et al. (1972), PATTERSON et al. (1973), ARBESMAN et al. (1974), MORR & v.WICHERT (1974), PATTERSON & ROBERTS (1974), TURNER et al. (1974), BARDANA et al. (1975), SOBTI & BARDANA (1975) und HART et al. (1976) geht hervor, dass stark erhöhte Gesamt-IgE- und allergen-spezifische IgE-Werte (A.fum.) als wichtige diagnostische Ergänzung bei der Beurteilung der ABPA zu werten sind. PAUWELS et al. (1976) bemerkten einschränkend, dass nach ihren Befunden auch andere Formen der "Aspergillose" (latent saprophytische Aspergillose und Asthma bronchiale allergicum mit A.fum.-Sensibilisierungen) mit IgE-Erhöhung einhergehen können.

Bei allen entsprechend untersuchten Patienten (31 Pat.) war der Gesamt-IgE-Serumspiegel erhöht. Da vielfach neben A.fum.

andere Allergene (Pollen, Hausstaubmilbe etc.) Sensibilisierungen bei unseren Patienten auslösten, wären nach den Untersuchungsergebnissen von YUNGINGER & GLEICH (1973) gewisse saisonale Schwankungen der Gesamt-IgE-Werte verständlich. Bei 17 dieser 31 Patienten lag der IgE-Wert über 1000 IU/ml, d.h. war drastisch erhöht. Derartige IgE-Erhöhrungen wurden bei Asthmatikern mit ausgeprägter Schimmelpilz-Sensibilisierung von VIRCHOW et al. (1972) häufig beobachtet.

Im Serum von 22 unserer Patienten (bei 26 untersuchten Pat.) liessen sich allergen-spezifische IgE-Antikörper (A.fum.) mit dem RAST nachweisen.

Nach ARBESMAN et al. (1974) und VERVLOET et al. (1974) werden niedrige RAST-Werte möglicherweise durch Inhibitoren verursacht, die sich in Form spezifischer (IgG-Antikörper gegen A.fum.) und unspezifischer Komponenten im Serum befinden können.

Vielfach entsprachen die hohen IgE-Werte unserer Patienten den RAST-Ergebnissen der oberen Klassen. Dennoch fiel selbst bei stark erhöhten IgE-Konzentrationen der RAST negativ aus. Eine Erklärung dafür mag in den anfänglichen methodischen Schwierigkeiten mit dem RAST auf A.fum. liegen. Allerdings traten auch nach Einführung der neuen, weitaus empfindlicheren Methode (NM) RAST-Werte der Klasse 0 auf.

ARBESMAN et al. (1974) entdeckten zwischen Gesamt-IgE und RAST (A.fum.) keine signifikante Korrelation.

Da PATTERSON & ROBERTS (1974) die teilweise sehr hohen IgE-Serumspiegel nicht durch einen entsprechend hohen Anteil an spezifischem IgE (A.fum.) erklären konnten, vermuteten sie eine Stimulierung der Gesamt-IgE-Produktion durch Antigen-Antikörper-Komplexe (A.fum.).

5.10. Diagnostische Kriterien nach PEPYS (1969) und ihre Erfüllbarkeit

Der Rückblick auf die Fallbeschreibungen verschiedener Arbeitsgruppen seit 1952 vermittelt, dass von fast allen Autoren die ABPA auch dann diagnostiziert wird, wenn nicht alle Kriterien erfüllt werden konnten. Die klinischen Parameter unserer Patienten sollen mit den diagnostischen Kriterien von PEPYS (1969) konfrontiert werden, um zu zeigen, in welchem Umfang die für die ABPA wichtigen klinischen Befunde bei unseren 34 hier vorgestellten Krankheitsverläufen auftraten (Tab. 3).

Diagnostische Kriterien nach PEPYS (1969)	Patienten mit pos. Befund/n=34 Pat.
--	--

- | | |
|--|-------|
| 1. Atopische Reaktionslage (des Patienten)..... | 34/34 |
| 2. Rezidivierende flüchtige Infiltrate..... | 34/34 |
| 3. Mucöse, bräunliche Sputum-"plugs" mit
Aspergillen (Mycelien und Konidien)..... | 10/18 |
| 4. Bluteosinophilie..... | 32/34 |
| Sputumeosinophilie..... | 28/31 |
| 5. Hautreaktion auf A.fum. vom Typ I..... | 34/34 |
| vom Typ I und Typ III..... | 27/34 |
| 6. Präcipitine auf A.fum..... | 30/34 |

Ergänzende Kriterien aufgrund erweiterter
allergologischer und immunologischer Diagnostik

- | | |
|--|-------|
| 7. Erhöhter Gesamt-IgE-Serumspiegel..... | 31/31 |
| 8. Positiver RAST (A.fum.)..... | 22/26 |

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung der diagnostischen Kriterien bei 34 Patienten mit ABPA.

Bei einem Patienten (Pat. 3) konnte eine etwa taubeneigrosse Trübungszone mit charakteristischer Luftsichel als Aspergillom diagnostiziert werden. Neben Aspergillen im Sputum und Serum-

präcipitinen (A.fum.) fielen in seiner Anamnese frühkindliche asthmatische Beschwerden, eine atopische Reaktionslage mit polyvalenten Sensibilisierungen, ein hoher Gesamt-IgE-Wert, Typ I- und Typ III-Reaktion (auf A.fum.) im Intracutan-Test und eine leichte Sputumeosinophilie auf. Angesichts der allergologischen und immunologischen Befunde sowie anamnestischer Angaben liegt es nahe, eine ABPA zu vermuten.

SAFIRSTEIN (1973) beschreibt detailliert in einer Kasuistik die Entstehung eines Aspergilloms als Folge rezidivierender flüchtiger Lungeninfiltrate einer ABPA. Da bei unserem Patienten Lungentuberkulose oder Lungenabszess als mögliche Ursache einer präformierten Höhle ausgeschlossen werden konnten, erscheint es uns sehr wahrscheinlich, dass auch in diesem Fall flüchtige pulmonale Infiltrate einer ABPA der Aspergillomentstehung vorausgegangen waren.

Aehnlich wie anderen Beschreibern erschien es auch uns unmöglich, für jeden Patienten mit ABPA zu jedem Zeitpunkt alle diagnostischen Kriterien zu erfüllen.

Da nach Beobachtungen von PFPYS (1969) Aspergillen unter Steroidtherapie umgehend aus dem Sputum verschwinden, war diese Untersuchung ähnlich wie der Nachweis eosinophiler Zellen im Blut oder Auswurf nur unter reduzierter oder völlig abgesetzter Corticoidmedikation sinnvoll.

Da einige Patienten in relativ symptomarmen Erkrankungsphasen zur Aufnahme kamen, konnten sie kein oder nur wenig Sputum abgeben, so dass die Suche nach Eosinophilen und Aspergillen unterblieb beziehungsweise erfolglos war.

Da seit etwa 1969 IgE-Bestimmungen und seit Dezember 1975 der RAST in der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang ausgeführt werden können, fehlen diese Werte bei den Patienten, die nach Einführung dieser Methoden hier nicht erneut stationär behandelt wurden.

Aufgrund zahlreicher Literaturhinweise und eigener Untersu-

chungsergebnisse sind folgende neun Kriterien für die Diagnose der ABPA wichtig:

Atopische Reaktionslage des Patienten, rezidivierende flüchtige Lungeninfiltrate, mucöse, bräunliche Sputum-"plugs" mit Aspergillen, Bluteosinophilie, Sputumeosinophilie, Hautreaktionen auf A.fum. vom Typ I und Typ III, Serumpräzipitine (A.fum.), erhöhter Gesamt-IgE-Wert und positiver RAST (A.fum.).

Ohne die klinischen Parameter zu werten, wurde in Abb. 13 die Anzahl der von uns untersuchten diagnostischen Kriterien der Anzahl der aufgrund unserer Untersuchungen positiven diagnostischen Kriterien gegenübergestellt, um zu verdeutlichen, in welchem Umfang die wichtigsten klinischen Parameter der ABPA bei unseren 34 Patienten erfüllt wurden.

Anzahl der untersuchten diagnostischen Kriterien

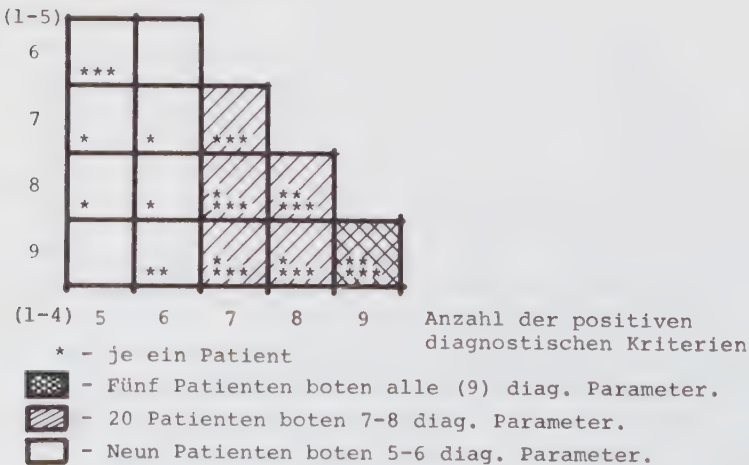


Abb. 13: Erfüllbarkeit der diagnostischen Kriterien bei 34 Patienten mit ABPA.

Lässt man ausser acht, dass nicht bei jedem Patienten alle neun Untersuchungen durchgeführt wurden oder werden konnten, boten 25 Patienten 7-9 diagnostische Parameter für eine ABPA, bei neun Patienten waren 5-6 diagnostische Kriterien positiv.

Wenn man die Einschränkungen beim diagnostischen Vorgehen und bei den von uns untersuchten diagnostischen Kriterien berücksichtigt, sind bei allen unseren Patienten (34 Pat.) ausreichend Kriterien gefunden worden, um die Diagnose ABPA zu sichern.

5.11. Therapie

Im allgemeinen kommt der Allergenkarenz bei exogen allergischen Beschwerden wie der ABPA eine wesentliche prophylaktische und therapeutische Bedeutung zu.

Da Aspergillus-Sporen weit verbreitet sind, ist es für den Patienten schwierig, sich vor einer Exposition zu schützen. Man mag ihm raten, bestimmte Arbeitsbereiche (Landwirtschaft, Bäckereien, mykologische Labors etc.) zu meiden, doch inwieweit allgemeine Massnahmen angefangen vom Entfernen der Zimmerpflanzen bis hin zum Desinfizieren der Wohnräume mit Formaldehyd (CAPLIN & HAYNES 1970) die Beschwerden lindern, bleibt ungewiss. So beobachteten SAFIRSTEIN et al. (1973), dass Bemühungen ihrer Patienten, eine Aspergillus-Exposition möglichst auszuschalten (z.B.: durch Abschaffen der Ziervögel), ohne Auswirkungen auf den Verlauf der ABPA blieben.

Da nach den Untersuchungen von DAVIES (1968, 1969a, 1969b) die klimatisch günstigen Bedingungen des Davoser Hochgebirgstaales Sporenwolken fernhalten, ermöglichen Aufenthalte im allergenarmen Hochgebirgsklima eine temporäre Allergenkarenz. Klinisch werden diese Beobachtungen dadurch bestätigt, dass wir bei unseren 34 Patienten nie akute Phasen pulmonaler Infiltrate während ihres mehrwöchigen Hochgebirgsaufenthaltes nachweisen konnten. Bereits bestehende Verschattungszonen

bildeten sich erstaunlich schnell zurück.

Alle hier vorgestellten Patienten erhielten Expectorantien. Unter diesen Medikamenten erschien uns eine 10%ige Kalium-Jodatum-Lösung besonders geeignet, zähen Schleim zu verflüssigen, das Abhusten mucöser Sputum-"plugs" zu erleichtern und so Verstopfungen der Bronchien zu verhindern.

PEPYS (1969) wies auf die protektive Wirkung von Dinatrium cromoglicicum (DNCG) für die duale Reaktion nach inhalativer bronchialer Belastung (A.fum.) hin. Flüchtige Lungeninfiltrate werden durch diese Therapieform aber nicht verhindert (SAFIRSTEIN et al. 1973).

Vereinzelt kam DNCG auch bei den hier beschriebenen Patienten zur Anwendung.

Nach Angaben von PEPYS (1969), MCCARTHY & PEPYS (1971a) und SAFIRSTEIN et al. (1973) verhindern Steroide die Typ III-Reaktion auf A.fum., hemmen die Bildung mucöser Schleimpfropfen und reduzieren Frequenz und Dauer flüchtiger pulmonaler Infiltrate.

Unter einer Steroidstosstherapie lösen sich akute Verschattungszonen der ABPA schnell auf (PEPYS 1969). Unserer Ansicht nach sollte eine prophylaktische Steroiddauermedikation nach erstmaligem Auftreten eines Lungeninfiltrates erwogen werden.

So empfehlen SAFIRSTEIN et al. (1973) eine Dauerbehandlung mit über 7,5 mg Prednison (pro die) als effektive Infiltratprophylaxe.

Topische Steroide (z.B.: Beclomethasondipropionat) bieten eine erfolgversprechende alternative Behandlungsform (PEPYS 1974a).

Im Rahmen der Therapie von Begleit- und Folgeschäden erhielten alle unsere Patienten, da sie unter asthmatischen Beschwerden litten, Bronchospasmolytika.

Etliche unserer Patienten berichteten, dass sie beim Auftre-

ten pulmonaler Verschattungszone(n) mehrfach erfolglos antibiotisch oder gar tuberkulostatisch behandelt worden waren. Der Einsatz von Antibiotika ist nur dann sinnvoll, wenn durch Sekundärveränderungen des Bronchialsystems bakteriell bedingte, rezidivierende bronchitische Exacerbationen begünstigt werden (PEPYS 1974b).

Aus diesem Grund war bei 25 unserer Patienten zeitweise eine antibiotische Therapie daheim und auch in unserer klinisch stationären Behandlung unumgänglich.

Eine kausale Therapie der ABPA in Form einer Hyposensibilisierung mit einer A.fum.-Lösung wird mit dem Hinweis abgelehnt, dass Typ I- und Typ III-Reaktion schon bei Injektion kleinster Mengen der Hyposensibilisierungslösung zu erheblichen Allgemeinbeschwerden führen können (LEADING ARTICLES, Brit. Med. J. 1968, PEPYS 1974b). Auch de WECK (1974) sieht in einer derartigen Therapie Gefahren, da durch Blockieren von Antikörpern möglicherweise die Balance von IgE/IgG gestört und die Reaktionslage des Patienten verschlechtert werden kann.

Einige Autoren (STARK 1967, RUPPERT 1975) empfehlen eine antimykotische Therapie der ABPA; SPOTNITZ & OVERHOLT (1967) und HOEHNE et al. (1973) aber lehnen sie ab, weil es sich um ein allergisches Krankheitsgeschehen handelt.

Deshalb unterzogen auch bei unseren Patienten eine Behandlung mit Antimykotika, ausser bei sechs Patienten, bei denen eine Pilzinfektion befürchtet wurde.

Ein chirurgischer Eingriff zur Resektion infiltrativer Gewebsabschnitte wäre bei allen unseren Patienten kontraindiziert, ausser bei einem (Pat. 3), der aber die operative Entfernung seines Aspergilloms verweigerte.

5.12. Verlauf

Fehldeutungen pulmonaler Verschattungen hatten teilweise die

korrekte Diagnose um Jahre verzögert und daher vielfach eine rechtzeitige geeignete Behandlung unmöglich gemacht.

So war es bei 20 unserer Patienten durch rezidivierende flüchtige Infiltrate zu Sekundärveränderungen gekommen, die sich an röntgenologischen, ganzkörperplethysmographischen, blutgasanalytischen und elektrokardiographischen Parametern ablesen liessen.

Fünf Patienten boten ausser einer obstruktiven Ventilationsstörung auch Zeichen für Lungenüberblähung, für respiratorische Insuffizienz und für Rechts-Herz-Belastung. Bei weiteren 15 Patienten gab es Hinweise für ähnlich schwerwiegende Begleit leiden und Folgeschäden.

Die Erkrankungs dauer der hier beschriebenen Patienten erklärt nur unzureichend den verschiedenen Schweregrad ihrer pulmonalen Einschränkungen und -funktionseinbussen. Wichtig für Beurteilung und Verlauf der ABPA sind gewiss auch Intensität der allergischen Reaktion, Ausdehnung flüchtiger Infiltrate, rechtzeitige therapeutische Massnahmen etc.

Verschiedene Autoren (HENDERSON 1968, ARBESMAN et al. 1974, GARTMANN v de HALLER 1974^{+) TURNER et al. 1974, PAUWELS et al. 1976, SCOTT et al. 1976, IMBEAU et al. 1977, MEMON et al. 1977) sehen in regelmässigen Bestimmungen des allergenspezifischen IgE (A.fum.), des Gesamt-IgE oder der Serumpräcipitine (A.fum.) eine Möglichkeit, den Verlauf der ABPA verfolgen, akute Krankheitsphasen erfassen und den therapeutischen Erfolg kontrollieren zu können.}

Obwohl wir keine engmaschigen IgE- und Präcipitin-Kontrollen über Monate durchführen konnten, deuteten doch die Schwankungen verschiedener allergologischer und immunologischer Parameter bei Patienten, die wiederholt zur stationären Behandlung aufgenommen wurden, auf unterschiedliche Erkrankungsphasen hin.

^{+) in: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)}

5.12. Prognose

Abgesehen von therapeutischen Massnahmen wird die Prognose für Patienten mit ABPA determiniert durch:

- Alter des Patienten bei Krankheitsbeginn
- Häufigkeit flüchtiger Lungeninfiltrate
- Zeitpunkt der richtigen Diagnose (und Therapie).

MALO et al. (1977b) fanden heraus, dass die pathologischen Veränderungen und die physiologischen Einschränkungen an der Lunge desto erheblicher sind, je jünger der Patient bei Beschwerdebeginn ist und je später die Diagnose ABPA gestellt wird.

Betrachtet man Krankheitsfälle, die über Jahre verfolgt und ausführlich dokumentiert wurden, fallen bei der Korrelation zwischen Häufigkeit flüchtiger Verschattungen und Schweregrad der Erkrankung Widersprüchlichkeiten auf.

So berichten ZELLWEGER & FAVEZ (1977) über einen Patienten mit ABPA, bei dem innerhalb von 24 Jahren neun Lungeninfiltrate nachgewiesen werden konnten, der aber keine Lungenfunktionsveränderungen zeigte. KONNO & SASAKI (1975) demonstrieren anhand der Krankengeschichte eines Patienten 10 Episoden mit teilweise zahlreichen pulmonalen Verschattungszonen, die in einem Zeitraum von fünf Jahren aufgetreten waren und zu typischen zentralen, sacculären Bronchiektasen bei weitgehend normaler Peripherie, aber nur zu geringen Lungenfunktionseinschränkungen geführt hatten. Eine über 30 Jahre prolongierte ABPA wurde von OWEN et al. (1974) beobachtet. Obstruktive Ventilationsstörung und Lungenüberblähung waren mittelgradig.

Einer unserer Patienten, dessen Krankheitsverlauf sich vergleichbar exakt über Jahre verfolgen liess, bot im Gegensatz dazu schwere irreversible Lungenfunktionseinbussen. Bei ihm waren acht bis neun akute flüchtige Lungeninfiltrate innerhalb von 10 Jahren dokumentiert worden. Bei anderen Patienten gab es für einen ähnlichen Verlauf ausreichend Hinweise,

aber keine so engmaschigen Röntgen-Kontrollen und Beobachtungen.

SAFIRSTEIN et al. (1973) und MALO et al. (1977ab) hoben aufgrund ihrer Untersuchungen hervor, dass viele ihrer Patienten bereits mit röntgenologisch fassbaren Lungen- und Bronchialveränderungen zur Aufnahme kamen, d.h. dass sie schon vorher eine unbestimmte Anzahl flüchtiger Infiltrate durchgemacht hatten.

Weil bei etwa einem Drittel der Patienten mit ABPA flüchtige Infiltrate symptomlos ablaufen, dennoch aber Sekundärveränderungen hinterlassen können (SAFIRSTEIN et al. 1973), sind unseres Erachtens regelmässige Röntgen-Thorax-Kontrollen unerlässlich, damit Verschattungszoneen frühzeitig erfasst und die Patienten rechtzeitig mit Steroiden behandelt werden können.

Besonders gefährdet, eine ABPA zu entwickeln, sind gewiss die Patienten, die eine duale Reaktion (Typ I und Typ III) auf A.fum., Serumpräcipitine und eventuell noch weitere klinische Parameter zeigen, bis dahin aber noch keine flüchtigen Lungeninfiltrate geboten hatten.

Für die Prognose wichtig sind die frühzeitige Diagnose und die umgehende Steroidstosstherapie im akuten Stadium der ABPA (HOEHNE et al. 1973, MINTZER et al. 1977).

Nach Ansicht von JORDAN et al. (1971) und SAFIRSTEIN et al. (1973) braucht bei Corticoidbehandlung der ABPA der Uebergang in eine invasive Verlaufsform nicht befürchtet zu werden, allerdings entdeckten RILEY et al. (1975) bei ABPA-Patienten unter Steroidmedikation Hyphen im Lungengewebe und ein begrenztes invasives Aspergillus-Wachstum.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Hauptkriterien der allergischen broncho-pulmonalen Aspergillose (ABPA) wurden bei 34 Patienten, die im Zeitraum von 1967 bis 1977 durch wiederholt flüchtige Lungeninfiltrate, positive Hautreaktion auf *Aspergillus fumigatus* (A.fum.) und *Aspergillus-Präcipitine* gekennzeichnet waren, beobachtet und einzeln besprochen. Verlauf, Therapie und Prognose wurden in die Betrachtung mit einbezogen.

Ein Rückblick auf Fallbeschreibungen der ABPA seit 1952 zeigte die weltweite Verbreitung dieser Erkrankung, die Anzahl bereits beschriebener Krankheitsbilder und eine Akzentverschiebung bei den diagnostischen Kriterien.

Da die ABPA durch Schimmelpilzsporen der Gattung *Aspergillus* verursacht wird, wurden einleitend anhand der Literatur die wichtigsten mykologischen Charakteristika der *Aspergillus*-Konidien sowie Vorkommen und Verbreitung in der Umwelt dargestellt.

In Übereinstimmung mit den Arbeiter anderer Untersucher liess sich die ABPA bei den hier vorgestellten Patienten durch eine atopische Reaktionslage des Patienten, durch flüchtige pulmonale Infiltrate, durch mucöse, bräunliche Sputum-"plugs" mit *Aspergillen*, durch Blut- und Sputumeosinophilie, durch eine duale Hautreaktion (Typ I und Typ III) auf A.fum., durch Serumpräcipitine (A.fum.), durch erhöhte allergen-spezifische IgE- (A.fum.) und Gesamt-IgF-Werte charakterisieren. Allerdings waren alle diagnostischen Kriterien nicht in jeder Erkrankungsphase zu erfüllen.

In der Regel bestand bei unseren Patienten schon in der Kindheit ein Asthma bronchiale allergicum. Im weiteren Verlauf traten als Komplikation eine "Arthus"-Reaktion auf A.fum., *Aspergillus-Präcipitine* und rezidivierende flüchtige Lungen-

infiltrate auf, die schliesslich zu Sekundärveränderungen an Lunge und Bronchien und funktioneller Einbusse führten.

Unklare pulmonale Verschattungen führen immer wieder zu Fehldeutungen. In die Beobachtungen sollte die differentialdiagnostische Bedeutung der ABPA einbezogen werden, da rechtzeitige therapeutische Massnahmen entscheidend für die Prognose dieses meist folgenschweren, allergischen broncho-pulmonalen Atemwegsleiden sind.

7. ANHANG

7.1. Kasuistik von 34 Patienten mit allergischer broncho-pulmonaler Aspergillose

Es werden an dieser Stelle die Krankengeschichten von 34 Patienten mit den für die ABPA wichtigen klinischen Befunden in möglichst kurzer und übersichtlicher Form dokumentiert.

(1)

Anamnese:

37jähriger Patient, Dozent einer berufsfördernden Einrichtung. Als Säugling Milchschorf⁽¹⁷⁾, seit dem 3. Lebensjahr asthmatische und konjunktivale Beschwerden. Im Alter von 7 bis 9 Jahren dreimal Pleuropneumonien, danach beschwerdefreies Intervall. Mit 19 Jahren bei Schul-Reihenuntersuchung Tuberkuloseverdacht. Unter Chemotherapie nur zögernde Rückbildung der Verschattung. In den folgenden Jahren wiederholt flüchtige Infiltrate, Blut- und Sputumeosinophilie, nie Tuberkelbakterien (TBB) nachweisbar. Atemnotsankfälle in feuchten Kellerräumen und in den Monaten November bis Februar.

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Ventilationsstörung. Röntgenologisch Anhalt für fortschreitende fibrosierende Lungenveränderungen, bronchographisch typische sacculäre neben zylindrischen Deformierungen der proximalen Bronchien. Respiratorische Globalinsuffizienz, Lungenüberblähung, Rechts- und Links-Herzhypertrophie. Bluteosinophilie: 14% im Diff. und 600/cmm (1977), Sputumeosinophilie: 40 - 70 % (1977) und mucöse Sputum-"plugs".

(17) Wegen besserer Verständlichkeit wurde der Begriff "Milchschorf" beim Erheben der Anamnese der Patienten beibehalten, obwohl dadurch die Grenzen zwischen seborrhoischer Dermatitis und Säuglingsektzem verwischt werden.

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): 240 IU/ml (2/1977). Im Routine-prick und i.c.-Test polyvalente Sensibilisierungen (1967 und 1977).

Tests auf A.fum.:

i.c. nach 20 min.: +++ (1967), +++ (1977).

nach 4 Std.: + , + .

nach 24 Std.: Ø , Ø .

IB nach 20 min.: +++ (1967).

RAST: 2 (2/1977). Präcipitine: +++ (1967), Ø (1977).

Therapie und Verlauf:

In den letzten Jahren nie beschwerdefrei. Wiederholt flüchtige Infiltrate. Fortbestehen der schweren obstruktiven Ventilationsstörung mit Restriktion. Immer wieder Antibiotika, Steroide, bronchospasmolytische und expektorationsfördernde Behandlung.

(2)

Anamnese:

31jährige Heimarbeiterin mit atopischer Familienanamnese. Als Kleinkind Milchschorf, seit dem 2. Lebensjahr Atemnotanfälle, häufig Bronchitiden und Nesselfieber. Mit 3 Jahren Pneumonie, mit 15 Jahren einmaliger, später nicht bestätigter TBB-Nachweis im Sputumausstrich, daraufhin Pneumothoraxbehandlung. Im 24. Lebensjahr langwierige Lungenentzündung mit Verschattung im rechten ML. Anschliessend Glomus-caroticum-Exstirpation. Mit 30 Jahren Infiltrat im linken UF. - Patientin lebt in feuchter Wohnung.

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch Anhalt für peribronchiale Restinfiltrationen. Bluteosinophilie: 12% im Diff. Sputumeosinophilie: 20 - 90%. (1967).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

Im I.c.-Test Sensibilisierung auf verschiedene Schimmelpilze (1967). Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min.: +++ (1967).

nach 4 Std. und 24 Std. Ø.

Präcipitine: ++ (1967).

Therapie und Verlauf:

Antibiotika, Steroide, Broncholytika, Expektorantien und Hyposensibilisierung gegen Schimmelpilze (unter anderem auch A.fum.). Anfallsweise obstruktive Ventilationsstörungen, oft gleichzeitig mit kleinen flüchtigen Infiltraten und leichtem Temperaturanstieg.

(3)

Anamnese:

44jähriger Postbeamter. Plötzliche Atemnotsanfälle im 5. Lebensjahr. In der Jugend auf dem Bauernhof der Grosseltern gearbeitet, dabei viel eitriger Auswurf. Später blutiges Sputum und röntgenologisch Verschattung im linken OG. Keine TBB nachweisbar. Im Alter von 36 Jahren erfolgte diagnostische Klärung: Aspergillom im li.OG.

Allgemeine klinische Befunde:

Anfallsweise Atemwegsobstruktion. Röntgenologisch links lateral im SpOG (S I) fünfmärkstückgrosse nach kaudal und medial inhomogene Verschattung, die kranial und lateral von einer sichelförmigen Aufhellungszone begrenzt ist. Im Sputum wiederholt Nachweis von A.fum. (1967, 1970 und 1975) und über 10% Eosinophile (1967 und 1975). Keine Bluteosinophilie.

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 1437 IU/ml (8/1975). Im Routine-prick und i.c.-Test polyvalente Sensibilisierungen (1967, 1970 und 1975).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. ++ (1967), +++ (1970), +++ (1975).

nach 4 Std. Ø Ø Ø

nach 24 Std. Ø Ø +

IB nach 20 min. Ø (1967)

Präcipitine: ++ (1967), + (1970), +++ (1975).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika und Expectorantien. Ein operatives Entfernen des Aspergilloms lehnte der Patient ab. Im Beobachtungszeitraum (1967 - 1975) kam es wiederholt zu Hämoptysen, bronchitischen Exacerbationen, zu einer Pneumonie und zu

anfallsweise obstruktiver Ventilationsstörung.

(4)

Anamnese:

38jähriger Zahnarzt mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf, später Ekzem. Mit 7 Jahren erster Asthmaanfall (in der Pollensaison). Seit dem 16. Lebensjahr Daueratemnot im Sommer und nach fieberhaften Infekten im Winter. Wiederholt flüchtige Verschattung auf der Lunge (rechtes mediales OG und rechter OL).

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch frische Trübungszone neben Anhalt für destruktive Veränderungen an Lunge und Bronchen. Verdacht auf Rechtsherzbelastung. Bluteosinophilie: 10% im Diff., 582/cmm. Sputumeosinophilie: 30% (1967).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

Im routinemässigen Allergietest polyvalente Sensibilisierung (1967).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1967).

nach 4 und 24 Std.: Ø.

IB nach 20 min. : + (1967)

Präcipitine: + (1967).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Antibiotika, Antimykotika, Digitalis, Broncholytika und Expectorantien. Infiltratrückbildung, allerdings häufig bronchitische Exacerbation und anfallsweise Atemwegs-obstruktion.

(5)

Anamnese:

55jähriger Buchhalter mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf. Später ekzematöse Beschwerden am ganzen Körper. Seit dem 6. Lebensjahr Asthma. Wiederholt Pneumonien.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung. Röntgenologisch frische Verschattung (li.OG), peribronchitische Infiltrationen und chronisch-indurative Vorgänge in beiden SpOG. Vermehrt unregelmässige, teilweise wabige Zeichnungsvermehrung. Verdacht auf bronchialdeformierende Prozesse. Hinweise für Rechtsherzbelastung im EKG. Ganzkörperplethysmographisch Anhalt für Lungenüberblähung, erhöhten Atemwegswiderstand und air trapping. Bluteosinophilie: 10% im Diff., 543/cmm (1977).

Sputum: A. fum., 20% Eosinophile (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): 470 IU/ml (10/1977). Im Routine-prick und i.c.-Test polyvalente Sensibilisierung (1968 und 1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1968), +++ (1977).

nach 4 Std. : + , ++

nach 24 Std. : Ø , Ø

OT (2,5%ige Lösung): + (1977). NT (5%): Ø .

RAST: 1 (11/1977). Präcipitine: Ø (1977), Kontrolle: Ø .

Therapie und Verlauf:

Seit Jahren Steroide, Broncholytika, Expektorantien, Anti-konvulsiva und Digitalis. In den letzten Jahren weniger häufig Atemnotsankfälle. Chronische Bronchitis. Frische Infiltrate neben chronisch-indurativen Veränderungen. Erhebliche Lungenfunktionseinbusse und Daueratemnot.

(6)

Anamnese:

44jähriger Kassenangestellter; früheren Beruf als Forstarbeiter wegen rezidivierender Pneumonien aufgegeben. Atopische Familienanamnese. Als Kleinkind Milchschorf. Seit dem 4. Lebensjahr anfallsweise Atembeschwerden. Mit 10 Jahren rheumatische Kniegelenksschwellungen. Im Alter von 23 Jahren wiederholt Pneumonien und Pleuritiden; später Nasenseptum- und KH-Radikalooperation. Mit dem 30. Lebensjahr Tbc-Verdacht wegen pneumonischen Infiltrates, aber kein TBB-Nachweis.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationstörung. Röntgenologisch vermehrte, unregelmässige Gefässbronchialzeichnung mit kleinwabigen Strukturen im rechten und linken MF. Rezidivierende flüchtige Infiltrate. Wiederholt Blut- und Sputumeosinophilie zum Beispiel 1974: 29% im Diff., 1311/cmm. Im Auswurf 90% Eosinophile.

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 1000 IU/ml (2/1971), 2251 IU/ml (8/1974). Im routinemässigen Allergie-Hauttest polyvalente Sensibilisierungen (1969, 1971 und 1974).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min.: +++ (1969), +++ (1971), +++ (1974).

nach 4 Std.: ++ (1969), +++ (1971), ++ (1974).

nach 24 Std.: Ø (1969), +++ (1971), +++ (1974).

OT (10%ige Lösung): +++ (1969).

RAST: 3 (8/1974). Präcipitine: + (1969), Ø (1971), ++ (1974).

Therapie und Verlauf:

Steroid-Dosier-Aerosol, Antibiotika, Expectorantien und Broncholytika. In den letzten Jahren heftige Atemnotanfälle, wiederholt flüchtige Infiltrate und bronchitische Beschwerden.

(7)

Anamnese:

43jährige Hausfrau. Seit dem 2. Lebensjahr spastische Bronchitiden und Atemnotanfälle. Mit 25 Jahren Sympathico- und Parasympathicotomie. Verdacht auf allergische Ursache der Atembeschwerden (Reaktion auf Hausstaub und Seegrass, aber angeblich auch Dyspnoe beim Pilzesuchen im Wald).

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Lungenfunktionseinschränkung. Röntgenologisch flüchtige Verschattungsbezirke, Anhalt für indurative und fibrosierende Lungenveränderungen. Verdacht auf Rechts-Herzbelastung. Wiederholt Bluteosinophilie: 8% im Diff., 1359/cmm (1969), 10% im Diff., 654/cmm (1977). Sputum: A.

fum. (1969), Eosinophilie von 50% (1969), 70% (1970) und 10% (1972).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 2660 ng/ml, Kontrolle: 1900 ng/ml (7/1970), 3520 ng/ml (9/1972), 2682 IU/ml (5/1974), 1916 IU/ml (8/1975). PRIST (IgE): 640 IU/ml (5/1977). Im Routine-prick und i.c.-Test Sensibilisierungen auf verschiedene Schimmelpilze (1969).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1969), +++ (1972).

nach 4 Std. : Ø , +

nach 24 Std. : +

RAST: 2 (4/1977). Präcipitine: +++ (1969), + (1970), + (1972).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Expectorantien und Broncholytika. In letzter Zeit nie wieder pulmonale Infiltrate nachgewiesen. Bisweilen bronchitische Beschwerden. Kaum noch Atemnotsanfälle, insgesamt stabilisierter Gesundheitszustand.

(8)

Anamnese:

37jährige Packerin mit atopischer Familienanamnese. Seit der Kindheit gehäuft Bronchitiden und Atemnotsanfälle. Mit 18 Jahren starke Atembeschwerden im Frühjahr, Herbst, bei Aufregung und körperlicher Anstrengung. Im weiteren Verlauf grosse Auswurfmengen von gelblich-grünlichem, schleimigen Sekret. Vom 31. Lebensjahr an für etwa 24 Monate beschwerdefreies Intervall, dann nach Unterleibsoperation erneut Atemnotsanfälle, Husten mit Auswurf und flüchtigem Schatten auf der Lunge.

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch Trübungsbezirke neben peribronchialen Infiltrationen und Indurationen. Anhalt für fibrosierende Lungenveränderungen. Respiratorische Globalinsuffizienz. Bluteosinophilie: 13% im Diff., 1251/cmm (1970), 12% im Diff., 1544/cmm (1971). Keine Sputumeosinophilie.

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 1450 ng/ml (6/1971). Im Routine-prick und i.c.-Test polyvalente Sensibilisierungen (1970).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1970).

nach 4 Std. : +++ und nach 24 Std.: +++ .

Präcipitine: Ø (1970).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika, Expektorantien, Antibiotika, Steroide und Digitalis. Infiltratrückbildung, dennoch immer wieder schwerste Atemwegsobstruktion und bronchitische Exacerbation trotz intensiver therapeutischer Bemühungen.

(9)

Anamnese:

37jährige Verkäuferin mit atopischer Familienanamnese. Als Kleinkind Milchschorf, häufig Lungenentzündungen, nach Pertussis mit 3 Jahren asthmatische Beschwerden, seither schwere Asthmaanfälle mit Husten und viel Auswurf. Im 13. Lebensjahr Ekzem, 16 Jahre später erstmals Lungeninfiltrat. In der Folgezeit apoplektischer Insult (Verschluss der A.cerebri post. sin.). Fieberhafte Pneumonien und flüchtige Verschattungen auf der Lunge. Kein TBB-Nachweis.

Allgemeine klinische Befunde:

Anhalt für obstruktive Funktionseinschränkung der Lunge. Röntgenologisch flüchtige Verschattungsbezirke, peribronchiale Restinfiltrationen und Indurationen, Verdacht auf bronchialdeformierende Prozesse und kleinzystische Degeneration. Respiratorische Globalinsuffizienz. Zeichen einer Lungenüberblähung im Ganzkörperplethysmogramm. Bluteosinophilie 8% im Diff., 495/cmm (1972), 17% im Diff., 609/cmm (1977). Sputumeosinophilie: 0 - 90% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 900 ng/ml (3/1970), 500 ng/ml (5/1972), 770 IU/ml (12/1973). PRIST (IgE): 130 IU/ml (5/1977). Im Allergietest polyvalente Sensibilisierungen vor allem auf Schimmelpilze (1970 und 1973).

Tests auf A.fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1970), ++ (1973).

nach 4 und 24 Std.: Ø .

RAST: 0 (12/1973), 1 (6/1977). Präcipitine: Ø (1970), + (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Antibiotika, Broncholytika und Expectorantien (zeitweise Marcumarisierung). In den letzten Jahren nie beschwerdefrei. Infiltratreste. Einschränkung der Lungenfunktion, Daueratemnot.

(10)

Anamnese:

42jähriger Schlossermeister mit atopischer Familienanamnese. Seit dem 6. Lebensjahr saisonaler Fliesschnupfen und anfallsweise Atemnot. In den folgenden Jahren Lungenentzündung, Uebergang in Daueratemnot und mit 40 Jahren antimykotische Therapie wegen Lungenaspergillose. - Zunahme der Atembeschwerden in den Wintermonaten, in feuchten Kellern und muffigen Räumen.

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Ventilationsstörung; röntgenologisch rezidivierende flüchtige Infiltrate, persistierende Infiltratreste und Anhalt für fibrosierende Lungenveränderungen sowie Verdacht auf bronchialdeformierende Prozesse. Respiratorische Globalinsuffizienz. Bluteosinophilie: 28% im Diff., 3150/cmm (1972). Sputum: Aspergillus-Nachweis (1971), Eosinophilie: 10 - 60% (1972).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 17 000 ng/ml (11/1971), bei Kontrolle: > 5500 ng/ml (11/1971), > 5000 ng/ml, bei Kontrolle: 12 400 ng/ml (11/1972). Im Routine-prick und i.c.-Test starke Sensibilisierung auf Schimmelpilze (besonders der Aspergillus-Gruppe).

Tests auf A.fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1971).

nach 4 Std. : +++

nach 24 Std. : Ø

OT (10%): + ? (1971). NT (10%): + . Präcipitine: ++ (1971).

Therapie und Verlauf:

Antibiotika, Steroide, Broncholytika, Expectorantien und Digitalis. Immer wieder sehr schwere obstruktive Ventilationsstörung. Infiltratrückbildung, dennoch bleibende, ausgedehnte Lungenveränderungen mit erheblicher Funktionseinschränkung. Wenig später daheim Tod im Status asthmaticus.

Anatomische Diagnose:

Chronisch-obstruktives Lungenemphysem. Zylindrische Bronchiektasen. Histologisch in den untersuchten Lungengewebsabschnitten keine Pilzsporen oder Mycelien.

(11)

Anamnese:

37jähriger Versicherungskaufmann mit atopischer Familienanamnese. Seit dem 10. Lebensjahr häufig Erkältungen, in den folgenden Jahren zunehmend Atemnot, besonders in den Wintermonaten. Mit 20 Jahren manifestierte sich eine atopische Dermatitis, später flüchtige Infiltrate (vor allem in den Monaten Oktober bis Dezember) und heftige Atemnotanfälle.

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Lungenfunktionseinschränkung; röntgenologisch rezidivierende Infiltrate, peribronchiale Restinfiltrationen und indurative Veränderungen; Verdacht auf bronchialdeformierende und fibrosierende Prozesse. Inspiratorische Insuffizienzzeichen. Anhalt für Lungenüberblähung im Ganzkörperplethysmogramm. Hinweise auf Rechts-herzbelastung. Bluteosinophilie: 17% im Diff., 3021/cmm (1971), 10% im Diff., 693/cmm (1977). Sputum: A. fum.-Nachweis (1971, 1973), Eosinophilie: 30% (1971), 0 - 20% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 10 100 IU/ml (10/1971). PRIST (IgE): > 1000 IU/ml (4/1977). Im routinemässigen Allergietest polyvalente Sensibilisierungen (1971).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1971).
nach 4 Std. : +
nach 24 Std. : Ø

OT (10%ige A.terreus-Lösung): + (1971). NT (10%ige A.fum.-Lösung): + (1971). RAST: 2 (4/1977). Präcipitine: ++ (1971), + (1977).

Therapie und Verlauf:

Antibiotika, Steroide, Broncholytika und Expectorantien. Hyposensibilisierungsbehandlung auf A.fum. nach 1 Jahr erfolglos abgebrochen. Nach beschwerdefreien Intervallen wiederholt flüchtige Infiltrate, Auswurf und schwere, nur wenig reversible obstruktive Ventilationsstörung.

(12)

Anamnese:

25jähriger Lagerist und Fahrverkäufer mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf; seit dem 5. Lebensjahr wiederholt Infekte mit Atemnotzuständen. Nach Wohnungswechsel (von der See ins Saarland) deutliche Zunahme der Beschwerden (tägliche Atemnotanfälle, Husten und dicker, gelblicher Auswurf); flüchtige Infiltrate ohne TBB-Nachweis.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung; röntgenologisch Verschattungs-
zonen in verschiedenen Lungenabschnitten. Ganzkörperplethysmo-
graphisch Anhalt für Lungenüberblähung. Bluteosinophilie: 11%
im Diff. (1972), 6% im Diff., 324/cmm (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): > 5000 ng/ml (9/1972). RIST (IgE): 3000 IU/ml
(4/1976). Im routinemässigen Allergiehauttonstest polyvalente
Sensibilisierungen (1972, 1976).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1972), +++ (1976).

nach 4 Std. : + , Ø

nach 24 Std. : Ø , Ø

OT (5%): ++ . NT (5%): + (1976).

RAST: 3 (4/1976). Präcipitine: Ø (1972 und 1976).

Therapie und Verlauf:

Steroide, DNCG, Broncholytika und Expektorantien. Hyposensibilisierungsbehandlung auf Hausstaubmilbe. Rückbildungs-

fähige Infiltrate. Daueratemnot und deutliche Lungenfunktions-einbusse.

(13)

Anamnese:

27jähriger kaufmännischer Angestellter. Als Säugling Milchschorf, seit dem 4. Lebensjahr asthmatische Beschwerden. Mit 10 Jahren Verschattung auf der Lunge, die in den folgenden Jahren immer wieder auftraten und sich unter antibiotischer Therapie nur mässig zurückbildeten. Kein TBB-Nachweis.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch handgrosse Verschattung links paracardial, unregelmässige, zartbegrenzte Aufhellungszonen im Lungenparenchym. Anhalt für bronchialdeformierende Prozesse. Respiratorische Globalinsuffizienz. Zeichen einer Lungenüberblähung im Ganzkörperplethysmogramm. Hinweise für Rechts-Herz-Belastung. Bluteosinophilie: 6% im Diff. (1976). Sputumeosinophilie: 5 - 20% (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): > 5000 ng/ml (9/1972). RIST (IgE): > 4000 IU/ml (12/1976). Im routinemässigen Allergietest polyvalente Sensibilisierungen (1972).

Tests auf A.fum.:

i.c. nach 20 min. : ++ (1972).

nach 4 und 24 Std. : Ø .

Präcipitine: +++ (1972).

Therapie und Verlauf:

Antibiotika, Broncholytika und Expektorantien. Infiltratrückbildung. Nach längerer Beschwerdefreiheit wieder anfallsweise, heftige Atemwegsobstruktion mit bronchitischer Exacerbation.

(14)

Anamnese:

54jähriger Betriebsleiter ohne Anhalt für atopische Familien- oder Eigenanamnese. Seit dem 21. Lebensjahr asthmatische Beschwerden. Wiederholt Bronchitiden und Pneumonien. Trotz Ver-

dacht nie eindeutiger Nachweis pneumonischer Infiltrate oder von TBB. Beschwerdehöhepunkte jeweils von November bis Februar. Dyspnoe auch in feuchten Kellerräumen.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung. Röntgenologisch Anhalt für Indurationen, feinere und gröbere Herdsetzungen und grosszystische, degenerative Veränderungen. Respiratorische Partialinsuffizienz. Ganzkörperplethysmographisch Lungenüberblähung. Bluteosinophilie: 16% im Diff., 642/cmm (1975), 7% im Diff., 540/cmm (1976), 7% im Diff., 537/cmm (1977). Sputum-eosinophilie: 20% (1973).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): > 1000 IU/ml (11/1977). Im routinemässigen Allergietest Sensibilisierungen vor allem gegen Schimmelpilze (1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : ++ (1972), ++ (1976), +++ (1977) .

nach 4 Std. : + , Ø , +

nach 24 Std. : Ø , Ø , Ø

RAST (-NM): 3 (11/1977). Präcipitine: +++ (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Digitalis, Antihypertensiva, Broncholytika und Expectorantien. Veränderungen, die auf frühere pulmonale Infiltrationen hindeuten. Häufige bronchitische Exacerbationen. Erhebliche Lungenfunktionseinbusse. Daueratemnot.

(15)

Anamnese:

50jähriger Elektromeister. Im 16. Lebensjahr Lungenentzündung; seither Neigung zu Bronchitis, häufig Fliessschnupfen und Atemnot besonders im Herbst. Mit 33 Jahren erneut Pneumonie; später flüchtiges Infiltrat im Bereich des rechten Hilus.

Allgemeine klinische Befunde:

Leichte bis mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung; röntgenologisch rezidivierende, perihiläre Verschattung links

und rechts, peribronchitische Infiltrationen und Indurationen. Bronchoskopisch konzentrische Stenose des linken Oberlappens. Ganzkörperplethysmographischer Anhalt für Lungenüberblähung. Bluteosinophilie: 14% im Diff., 480/cmm (1977). Sputum-eosinophilie: 30% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 345 ng/ml (5/1973). PRIST (IgE): 480 IU/ml (7/1977). Im Routine-Allergietest polyvalente Sensibilisierungen (1973 und 1977).

Tests auf A. fum.:

i. c. nach 20 min. : ++ (1973), +++ (1977) .

nach 4 Std. : + , +

nach 24 Std. : +

OT (5%): ++ (1977). NT (5%): Ø (1977).

RAST: 1 (7/1977). Präcipitine: Ø (1977).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika und Expectorantien. Rückbildungsfähige Infiltrate. In letzter Zeit kaum noch Asthmaanfälle, allerdings Belastungsdyspnoe.

(16)

Anamnese:

40jähriger Werkstoffprüfer. Seit dem 14. Lebensjahr gehäuft Schnupfen, Husten und Auswurf, vor allem im Winter. Mit 31 Jahren Pleuritis, 7 Jahre später plötzlicher Atemnotsfall, in der Folgezeit wiederholt nachts Dyspnoe. Atembeschwerden auch beim Besuch von Vogelhäusern im Zoo.

Allgemeine klinische Befunde:

Röntgenologisch basal-pleuritische Residuen und vermehrte Gefäßbronchialzeichnung in beiden Mittel- und Untergeschossen. Bluteosinophilie: 9% im Diff., 279/cmm (1975).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 255 IU/ml (5/1973), 900 IU/ml (10/1975). Im Hauttest Sensibilisierungen auf Hausstaub, Hausstaubmilbe und Hühnereiweiss. I.c. auf Wellensittich nach 20 min.: +++ .

IB: Ø . Wellensittich-Präcipitine: Ø (1975).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1975).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +

IB (10%ige Lösung): nach 20 min.: + und nach 6 Std.: (+) .

OT (10%): ++ . NT (10%): Ø (1975).

RAST: 0 (11/1975). Präcipitine: + (1975).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika und Expectorantien. Wiederholt schwere bronchitische Beschwerden, anfallsweise ausgeprägte obstruktive Ventilationstörung mit Uebergang in Daueratemnot.

(17)

Anamnese:

39jähriger technischer Betriebsleiter. Seit 8. Lebensjahr rhinoconjunktivale Beschwerden während der Pollenflugzeit, Atemnotsankfälle und mit 25 Jahren Pleuritis sicca; später rezidivierende Infiltrate.

Allgemeine klinische Befunde:

Kombinierte restriktive und obstruktive Lungenfunktionsstörung. Röntgenologisch zeitweise flüchtige Infiltrate. Blutgasanalytisch respiratorische Partialinsuffizienz. Bluteosinophilie: 12% im Diff., 150/cmm (1977). Sputumeosinophilie: 10 - 30% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST(IgE): 3000 IU/ml (1/1977). Im routinemässigen Allergiehauttest polyvalente Sensibilisierungen (1973 und 1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1973), +++ (1977).

nach 4 und 24 Std. Ø , Ø

RAST: 2 (1/1977). Präcipitine: ++ (1977).

Therapie und Verlauf:

Expectorantien, Broncholytika, Steroide und Antibiotika. Infiltratrückbildung, jedoch nie beschwerdefrei. Daueratemnot mit rezidivierenden bronchitischen Exacerbationen.

(18)

Anamnese:

44jähriger Werkspolizist, musste wegen Hustenanfällen, Auswurf und Atemnot den Schreinerberuf aufgeben. Seit Monaten schwere Belastungsdyspnoe mit Husten und schleimigem Auswurf. Lungen-Tbc-Verdacht wegen linksseitiger Verschattung.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch flüchtige Trübungszonen und Restinfiltrationen. Bluteosinophilie: 12% im Diff., 672/cmm (1973). Im Sputum Aspergillus-Nachweis und Eosinophilie von 10 - 80% (1973).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 615 IU/ml (11/1973). Im Routinehauttest polyvalente Sensibilisierungen (1973).

Tests auf A. fum.:

i.C. nach 20 min. : +++ (1973).

nach 4 Std. : ++

nach 24 Std. : +++

OT (10%): + . NT (10%): Ø (1973).

RAST: 2 (11/1973). Präcipitine: + (1973).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika, Expektorantien, Digitalis, Antibiotika und Antimykotika. Wiederholt rückbildungsfähige Infiltrate und obstruktive Ventilationsstörung.

(19)

Anamnese:

41jährige Sekretärin mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf. Seit dem 3. Lebensjahr Atemnotanfälle. In der Folgezeit beschwerdefreies Intervall im Wechsel mit stationären Behandlungen wegen Status asthmaticus. Mit 25 Jahren Verdacht auf Lungen-Tbc wegen pneumonischem Infiltrat, kein TBB-Nachweis. Später Glomus-caroticum-Exstirpation. Damals IB auf A. fum.: +. Wiederholt A. fum. im Sputum. Rezidivierende Lungeninfiltrate.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch kleine,

schattendichte, herdförmige Einlagerungen, keine frischen Infiltrate. Bluteosinophilie: 13% im Diff., *768/cmm (1974), 17% im Diff. (1976), 8% im Diff. (1977). Sputumeosinophilie: 50% (1975).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): > 4790 IU/ml (4/1974). PRIST (IgE): 1000 IU/ml (6/1977). Im routinemässigen Allergiehauttontest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : ++ (1974), +++ (1977).

nach 4 Std. : Ø , ++

nach 24 Std. : Ø , ++

RAST: 2 (6/1977). Präcipitine: +++ (1974), Ø (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Broncholytika und Expectorantien. Neben rezidivierenden, flüchtigen Lungeninfiltraten Anhalt für alten spezifischen Prozess. Nach Jahren mit sehr schweren Atemnots- anfällen nun Uebergang in milde Daueratemnot.

(20)

Anamnese:

37jährige Sekretärin. Als Kleinkind Milchschorf, später atopische Dermatitis. Vom 2. - 10. Lebensjahr Bronchitiden und Atemnotsanfälle, besonders im Frühjahr und Herbst; dann beschwerdefreies Intervall. Mit etwa 30 Jahren wieder heftige Atemnot und wenig später unklare Verschattung auf der Lunge.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Lungenfunktionseinschränkung; röntgenologisch kein Anhalt für frische Infiltrate. Sputumeosinophilie: 10% (1974).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

Im Routineallergietest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1974).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +

OT (10%): +++ . Präcipitine: ++ (1974).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Broncholytika und Expectorantien. Trotz wiederholter schwerer Atemwegsobstruktion gute Reversibilität. Keine Lungenfunktionseinbusse. Keine frischen Infiltrate.

(21)

Anamnese:

25jährige Patientin ohne abgeschlossene Schul- oder Berufsausbildung; arbeitslos. In der Familie Asthma bronchiale. Als Säugling Milchschorf, später Kindereczem und atopische Dermatitis. Seit dem 4. Lebensjahr Atemnotanfälle. Mit 22 Jahren Ulcus ventriculi (Folge der Steroidtherapie). In der Folgezeit flüchtige Trübungszone auf der Lunge.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch rezidivierende Infiltrate und indurative Veränderungen. Bluteosinophilie: 12% im Diff., 1464/cmm (1975). Sputumeosinophilie: 80% (1975), 90% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): 660 IU/ml (5/1977). Routinehauttest mit polyvalenten Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1975).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +

RAST: 2 (5/1977). Präcipitine: +++ (1975), ++ (1977).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika und Digitalis. Infiltratrückbildung, doch bleibende Lungenfunktionseinbusse. Uebergang vom Anfallsasthma in Daueratemnot.

(22)

Anamnese:

33jähriger Hochbauingenieur. In der Jugend häufig Bronchitiden. Mit 26 Jahren Atemnotanfälle nach grippalem Infekt. 4 Jahre später pneumonisches Infiltrat im linken MF und Aspergillus-

Nachweis im Sputum. Wiederholt schwerster Status asthmaticus.
Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Lungenfunktionseinschränkung, röntgenologisch rezidivierende Infiltrate, maschige Strukturauflösungen und Verdacht auf bronchialdeformierende Veränderungen. Respir. Partialinsuffizienz. Im Ganzkörperplethysmogramm Anhalt für Lungenüberblähung. Bluteosinophilie: 8% im Diff., 468/cmm (1976). Sputumeosinophilie: 0 - 20% (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): 60 IU/ml (12/1976), PRIST: 110 IU/ml (8/1977).

Im Allergietest Sensibilisierungen auf Schimmelpilze.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1975), +++ (1976).

nach 4 und 24 Std.: Ø

OT (10%): ++ (1975). RAST: 0 (8/1977). Präcipitine: +++ (1975), +++ (1976).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Antibiotika, Antimykotika, Broncholytika, Expektorantien und Digitalis. Erhebliche Lungenfunktionseinschüsse nach rezidivierenden flüchtigen Infiltraten. Immer wieder anfallsweise schwere Atemwegsobstruktion. Uebergang in Daueratemnot.

(23)

Anamnese:

40jährige Anlegerin in einer Druckerei mit atopischer Familienanamnese. Als Kleinkind Milchschorf, bis zum 7. Lebensjahr atopische Dermatitis; im gleichen Jahr Pertussis, anschliessend spastische Bronchitis und nach etwa 10 Jahren Atemnotanfälle. Mit 20 erstmals Schatten auf der Lunge. Seither wiederholt flüchtige Infiltrate mit hoher Bluteosinophilie und pathologischem IgE-Wert (1250 ng/ml).

Allgemeine klinische Befunde:

Milde obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch rezidivierende Verschattungen und streifig, fleckförmige

Restinfiltrationen. Bluteosinophilie: 19% im Diff., 1368/cmm (1975). Sputumeosinophilie: 30% (1975).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

Im Allergietest polyvalente Sensibilisierungen (1975).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1975).

nach 4 Std. : ++

nach 24 Std. : ++

Präcipitine: +++ (1975).

Therapie und Verlauf:

Topische Steroide, Antibiotika und Antimykotika. Oft im Zusammenhang mit bronchitischer Exacerbation heftige Atemnots-anfälle, dann Broncholytika.

(24)

Anamnese:

50jährige Hausfrau mit atopischer Familienanamnese. In der Kindheit und Jugend Neigung zu Fliessschnupfen und Infekten. Mit 32 Jahren Atemnots-anfälle. Im weiteren Verlauf zunehmende Atembeschwerden und später flüchtige Lungeninfiltrate.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch flüchtige Trübungszonen. Bluteosinophilie: 15% im Diff., 600/cmm (1975), 26% im Diff. (1976). Sputumeosinophilie: 80% (1975), 95% (1976), 80% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): 125 IU/ml (10/1975). PRIST (IgE): 125 IU/ml (7/1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1975), +++ (1976), +++ (1977).

nach 4 Std. : + , Ø , Ø

nach 24 Std. : Ø , Ø , Ø

OT (5%): + (1977). NT (5%): Ø (1975 und 1977).

RAST (-NM): 0 (8/1977). Präcipitine: + (1975), + (1976), + (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Antibiotika, Broncholytika und Expektorantien. Flüchtige Infiltrate. Nie ganz beschwerdefrei. Anfallsweise schwere Atemwegsobstruktion.

(25)

Anamnese:

12jährige Schülerin mit atopischer Familienanamnese. Seit dem 2. Lebensjahr Atemnotsankfälle, häufig grippale Infekte.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch rezidivierende Verschattungen und Anhalt für chronisch bronchitische Veränderungen. Bluteosinophilie: 6% im Diff., 1020/cmm (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RSRD (IgE): > 4790 IU/ml (9/1975). RIST (IgE): 2800 IU/ml (7/1976). Im routinemässigen Hauttest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1975).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +

OT (10%): +++ (1975). RAST: 3 (7/1976). Präcipitine: +++ (1975), +++ (1976).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Broncholytika und Expektorantien. Hyposensibilisierung mit Hausstaubmilben-Lösung. Infiltratrückbildung. Früher heftige Atemnotsankfälle, jetzt Befundstabilisierung.

(26)

Anamnese:

37jährige Buchhalterin mit atopischer Familienanamnese. Seit dem 3. Lebensjahr anfallsweise Atemnot. Mit 12 Jahren Verschattung auf der Lunge, Lungen-Tbc-Verdacht. Hypo-sensibilisierungs-Behandlungsversuch mit Mischschimmel-Extrakt wegen zunehmender Atembeschwerden abgebrochen.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Einschränkung der Lungenfunktion, röntgenologisch

rezidivierende flüchtige Infiltrate, peribronchiale Infiltrationen, alte spezifische Veränderungen im li. OL und in den unteren medialen Abschnitten Verdacht auf bronchialdeformierende Prozesse. Ganzkörperplethysmographisch Anhalt für Lungenüberblähung. Bluteosinophilie: 13% im Diff. Sputumeosinophilie: 10 - 40 % (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): 900 IU/ml (2/1976), PRIST: 440 IU/ml (11/1977). Im Allergietest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : ++ (1976), +++ (1977).

nach 4 Std. : Ø , +++

nach 24 Std. : +++ , +++

OT (2,5%): +++ (1977). RAST: 3 (3/1976), 2 (11/1977). Präcipitine: +++ (1976), ++ (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Antibiotika, Broncholytika und Expectorantien. Neben flüchtigen Infiltraten Verdacht auf inaktive Tbc. Irreversible Lungenfunktionseinschränkung. Daueratemnot.

(27)

Anamnese:

40jährige Hausfrau (früher Stationshilfe). Seit dem 2. Lebensjahr Atemnotanfälle. Mit 37 Jahren Tbc- oder Tumor-Verdacht wegen Lungenverschattung, kein TBB-Nachweis. Moronal- und Nystatin-Therapie wegen Soor-Pneumonie. In der Folgezeit wiederholt flüchtige Infiltrate.

Allgemeine klinische Befunde:

Röntgenologisch Infiltrationsbezirke, Anhalt für peribronchitische und bronchialdeformierende Veränderungen.

Bluteosinophilie: 11% im Diff. (1976). Sputumeosinophilie: 0 - 20% (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): 1400 IU/ml (8/1976). Allergietest mit polyvalenten Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1976).

nach 4 und 24 Std. : Ø

RAST: 2 (1976). Präcipitine: ++ (1976).

Therapie und Verlauf:

Broncholytika, Expektorantien und Hyposensibilisierungs-Behandlung (Hausstaub, A.fum. u. andere). Im Vordergrund stehen Daueratemnot und Lungenfunktionseinbusse nach rezidivierenden flüchtigen Infiltraten.

(28)

Anamnese:

42jähriger technischer Angestellter (früher Metallarbeiter) mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf; mit dem 3. Lebensjahr atopische Dermatitis, mit dem 5. Atemnotsankfälle. In der Jugend wiederholt Pneumonien. - Seit wenigen Monaten Zunahme der Atembeschwerden.

Allgemeine klinische Befunde:

Schwere obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch peribronchitische und peribronchiale Infiltrationen sowie Anhalt für grosse, zystische Veränderungen. Zeichen einer Rechtsherzbelastung. Hinweise für Lungenüberblähung und respiratorische Partialinsuffizienz. Bluteosinophilie: 14% im Diff., 540/cmm (1976). Sputumeosinophilie: 30% (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): > 4000 IU/ml (11/1976). Im routinemässigen Allergiehauttest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1976).

nach 4 Std. : Ø

nach 24 Std. : +

RAST: 3 (11/1976). Präcipitine: ++ (1976).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Broncholytika, Expektorantien und Digitalis.

Als Folge flüchtiger Infiltrate deutliche Lungenfunktionseinschränkungen. Daueratemnot, bisweilen anfallsweise schwere ob-

struktive Ventilationsstörung. - Daheim Tod im Status asthmaticus. Obduktionsbefund liegt nicht vor.

(29)

Anamnese:

17jähriger Schüler mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf. Seit dem 2. Lebensjahr Atemnotanfälle während der Pollensaison. Mit 17 Jahren stationäre Behandlung wegen Status asthmaticus, röntgenologisch Infiltrate in beiden Mittelfeldern. Im Sputum und Magensaft keine TBB nachweisbar.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Lungenfunktionsstörung, röntgenologisch Trübungszone im rechten Obergeschoss. Bluteosinophilie: 14% im Diff., 1140/cmm (1976). Sputumeosinophilie: 70%.

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): > 4000 IU/ml (11/1976). Im Allergietest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1976).

nach 4 Std. : ++

nach 24 Std. : ++

IB (5%): ++ (n.20 min.) u. ++ (n.6 Std.). OT (5%): +++ .

NT (5%): Ø . RAST: 3 (12/1976). Präcipitine: + , Kontrolle: +,

Therapie und Verlauf:

Broncholytika und Expectorantien. Infiltratrückbildung ohne Lungenfunktionseinbusse. Reversible Atemwegsobstruktion.

(30)

Anamnese:

11jährige Schülerin mit atopischer Familienanamnese. Seit dem 5. Lebensjahr rezidivierende Bronchitiden und Atembeklemmungen vor allem im Frühjahr und Sommer. Beim Zirkusbesuch rhinoconjunctivale Beschwerden und Atemnot. Hyposensibilisierungs-Behandlung mit Gräser-, Kräuterpollen, Alternaria- und Botrytis-Lösung erfolgreich abgeschlossen. Mit 10 Jahren

erstmals Verschattung auf der Lunge, kein TBB-Nachweis.
Seither wiederholt flüchtige Infiltrate.

Allgemeine klinische Befunde:

Röntgenologisch Trübungszone im rechten SpOG. Blut-eosinophilie: 22% im Diff., 1008/cmm (1976).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

RIST (IgE): 2300 IU/ml (12/1976). Im routinemässigen Hauttest polyvalente Sensibilisierungen (1976).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1976).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +++

OT (5%): + . RAST: 2 (12/1976). Präcipitine: ++ (1976).

Therapie und Verlauf:

Expectorantien. Keine Atemnotsankfälle. Normale Lungenfunktion.

(31)

Anamnese:

39jährige kaufmännische Angestellte. Als Säugling Milchschorf. Seit dem 3. Lebensjahr anfallsweise Atemnot und wiederholt Bronchitiden. Im Lebensabschnitt von 15 - 34 Jahren beschwerdefreies Intervall. Danach rezidivierende Infiltrate ohne TBB-Nachweis.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch kleine, flaue Verschattungszonen im rechten MG, unregelmässige, leicht rarefizierte Gefäss-Bronchial-Zeichnung und indurative Veränderungen beidseits. Ganzkörperplethysmographisch Lungenüberblähung. Anhalt für Rechts-Herz-Belastung. Respiratorische Partialinsuffizienz. Bluteosinophilie: 17% im Diff., 594/cmm. Sputum-eosinophilie: 90% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): 600 IU/ml (4/1977). Im routinemässigen Allergietest polyvalente Sensibilisierungen (1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1977).

nach 4 Std. : Ø

nach 24 Std. : +

RAST: 3 (5/1977). Präcipitine: + .

Therapie und Verlauf:

Broncholytika und Expectorantien. Pat. lehnte Steroidtherapie ab. Nur zögernde Infiltratrückbildung. Anfallsweise schwere Atemwegsobstruktion mit Uebergang in Daueratemnot.

(32)

Anamnese:

39jähriger kaufmännischer Angestellter (gelernter Konditor) mit atopischer Familienanamnese. Als Kleinkind Milchschorf, häufig Bronchitiden und vom 8. - 9. Lebensjahr Heuschnupfen. Nach der Berufsausbildung zum Bäcker- und Konditormeister erster schwerer Atemnotsfall. Wegen wiederholter Beschwerden Umschulung zum Industriekaufmann. - In den letzten Jahren Pneumonie, rezidivierende Bluteosinophilie und Verdacht auf Bronchiektasen.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung, röntgenologisch vermehrte Gefäß-Bronchial-Zeichnung, bronchoskopisch konzentrische Stenose des rechten Unterlappen-Bronchus. Sputumeosinophilie: 90% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): > 1000 IU/ml (8/1977). Im Allergiehauttontest polyvalente Sensibilisierungen (1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1977).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +

OT (5%): +++ . NT (5%): Ø (1977).

RAST: 0 (8/1977). Präcipitine: ++ (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Expectorantien und Broncholytika. Infiltratrückbildung. Bei bronchialen Infekten Atemnotsanfalle.

(33)

Anamnese:

51jähriger Berufsschullehrer mit atopischer Familienanamnese. Als Säugling Milchschorf. Nach Pockenschutzimpfung asthmatische Beschwerden. Seitdem wiederholt Status asthmaticus. Im 28. Lebensjahr "Verschattung auf der Lunge", zeitweise Tbc-Verdacht, kein TBB-Nachweis. Wiederholt Bluteosinophilie.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung; röntgenologisch Restinfiltrationen und Indurationen. Anhalt für Lungenüberblähung im Ganzkörperplethysmogramm. Zeichen einer Rechtsherzbelastung.

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): 440 IU/ml (9/1977). Im Hauttest Sensibilisierung auf verschiedene Schimmelpilze (1977).

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1977).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : Ø

OT (5%): +++ . NT (5%): + (1977).

RAST: 2 (9/1977). Präcipitine: + , Kontrolle: +++ (1977).

Therapie und Verlauf:

Steroide, Broncholytika, Expectorantien und Antihypertensiva. Daueratemnot, allerdings mit noch ausreichenden Lungenfunktionsreserven.

(34)

Anamnese:

51jährige Verpackerin (jetzt Rentnerin) mit atopischer Eigenanamnese. Im Alter von 2 Jahren Atemnotanfälle; Vom 10. - 34. Lebensjahr atopische Dermatitis. 11 Jahre später Apoplex, Hypertonie diagnostiziert. Seit einigen Monaten wiederholt flüchtige Lungeninfiltrate, kein TBB-Nachweis.

Allgemeine klinische Befunde:

Obstruktive Ventilationsstörung. Röntgenologisch Restinfiltrationen und Indurationen, Verdacht auf Lungenemphysem.

Respiratorische Partialinsuffizienz.

Ganzkörperplethysmographisch Anhalt für Lungenüberblähung.

Bluteosinophilie: 10% im Diff., 1599/cmm. Sputum: Aspergillus-Nachweis, Eosinophilie: 10 - 30% (1977).

Allergologische und immunologische Ergebnisse:

PRIST (IgE): 1000 IU/ml (11/1977). Im Allergietest polyvalente Sensibilisierungen.

Tests auf A. fum.:

i.c. nach 20 min. : +++ (1977).

nach 4 Std. : +

nach 24 Std. : +

RAST (-NM): 4 (11/1977). Präcipitine: + (1977).

Therapie und Verlauf:

Topische Steroide, DNCG, Antibiotika, Broncholytika,

Zurückgebildete Infiltrate mit konsekutiver irreversibler Lungenfunktionseinschränkung. Kaum noch Atemnotanfälle, statt dessen Dauerbeschwerden.

7.2. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

	Seite
Abb. 1 : Die Zeichnung zeigt morphologische Unterschiede von vier <i>Aspergillus</i> -Arten: <i>A.fum.</i> (1), <i>A. niger</i> (2), <i>A. nidulans</i> (3) und <i>A. versicolor</i> (4) (nach HINSON et al. 1952).	15
Abb. 2 : Anzahl der stationären Neuaufnahmen von Patienten mit ABPA pro Jahr (1967 - 1977).	34
Abb. 3 : Alters- und Geschlechterverteilung. Alter bei Beginn der asthmatischen Beschwerden.	43
Abb. 4 : Angaben über <u>a</u> topische <u>F</u> amilien- und <u>E</u> igenanamnese (aFA/aEA).	44
Abb. 5 : Untersuchungsergebnisse des Sputums. 5A: Sputumeosinophilie. 5B: <i>A.fum.</i> und/oder "plugs" im Auswurf.	45
Abb. 6 : Bluteosinophilie. 6A: Eosinophilie im Differentialblutbild. 6B: Eosinophilie in der Fuchs-Rosenthal-Kammer.	46
Abb. 7a: Intracutan-Test auf <i>A.fum.</i> (nach 20 min.). 7b: Intracutan-Test auf <i>A.fum.</i> (nach 4 Std.). 7c: Intracutan-Test auf <i>A.fum.</i> (nach 24 Std.).	48 49 50
Abb. 8 : Duale Reaktion im Intracutan-Test auf <i>A.fum.</i>	50
Abb. 9 : Duale Reaktion (Typ I und Typ III) nach IB mit <i>A.fum.</i> -Extrakt (Pat. 29).	51
Abb. 10 : Ergebnisse der Provokationstests auf <i>A.fum.</i> a: IB. b: OT. c: NT.	52

Abb. 11 : Gegenüberstellung der allergen-spezifischen IgE- (A.fum.) und der Gesamt-IgE-Werte.	53
Abb. 12 : Intracutan-Test-Ergebnisse und Präzipitinbe- stimmungen (A.fum.).	54
Abb. 13 : Erfüllbarkeit der diagnostischen Kriterien bei 34 Patienten mit ABPA.	78
Tab.	
1a u. 1b: Die Entwicklung der diagnostischen Kriterien der ABPA seit 1952.	31-32
Tab.	
2a - 2d: Zusammenfassung klinischer Daten der 34 Patienten mit ABPA.	56-59
Tab. 3 : Häufigkeitsverteilung der diagnostischen Kriterien bei 34 Patienten mit ABPA.	76

7.3. Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Aspergillus
ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
aEA	atopische Eigenanamnese
aFA	atopische Familienanamnese
A.fum.	Aspergillus fumigatus
Allerg.R.	Allergische Reaktionslage
Asp.	Aspergillose
A.spp.	Aspergillus-Spezies
atop.B.	atopische Beschwerdebilder
atop.St.	atopischer Status
BE	Bronchiektasen
Beschw.-Beg.	Beschwerde-Beginn
blutg.	blutgasanalytisch
Diff.	Differentialblutbild
DNCG	Dinatrium cromoglicicum
EA	Eigenanamnese
ekg	elektrokardiographisch
Eos.	Eosinophile
FA	Familienanamnese
FZ	Fallzahl
IB	Inhalative bronchiale Belastung
IgE	Immunglobulin E
IgE-Gr.	Immunglobulin E - Gruppen (-einteilung)
Infil.	Infiltrate (flüchtig)
K	Kontrolle
lufu	lungenfunktionell

MF	Mittelfeld
ML	Mittellappen
NT	Nasenprovokationstest
obstr.VS	obstruktive Ventilationsstörung
OG	Obergeschoss
OL	Oberlappen
OT	Ophthalmotest
P	Pneumonie
Pat.	Patient(en)
PMW	Pneumometerwert
poly.Sensib.	polyvalente Sensibilisierung(en)
Präcip.	Präcipitine
PRIST	Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RAST-Kl.	Radio-Allergo-Sorbent-Test-Klassen
RAST(-NM)	Radio-Allergo-Sorbent-Test (- Neue Methode)
RIST	Radio-Immuno-Sorbent-Test
RSRD	Radioactive-Single-Radial-Diffusion
S	Segment
SP	Serumpräcipitine
SpOG	Spitzenobergeschoss
t	Zeit
T	Bronchialtumor
T ^O	Temperatur (Fieberschübe)
Tbc (Tb)	Lungentuberkulose
TBB	Tuberkelbakterien
UF	Unterfeld
UL	Unterlappen

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, K.F.: Year to year variation in the fungus of the atmosphere.
Acta allerg. 19: 11-50 (1964)
2. ADISESHAN, N., SIMPSON, J. and GANDEVIA, B.: The association of asthma with aspergillus and other fungi.
Aust. New Zeal. Med. 4: 485- 91 (1971)
3. ARBESMAN, C.E., WICHER, K. WYPYCH, J.I., REISMAN, R.E., DICKIE, H. and REED, C.E.: IgE antibodies in sera of patients with allergic broncho-pulmonary aspergillosis.
Clin. Allergy 4/4: 349- 358 (1974)
4. AUSTWICK, P.K.C.: Ecology of Aspergillus fumigatus and the pathogenic phycomycetes.
Recent Progr. Microbiol. 8: 644-651 (1963)
5. AUSTWICK, P.K.C.: The role of spores in the allergies and mycoses of man and animals.
In: MADELIN, M.F. (1966)
6. AUSTWICK, P.K.C.: Toxins.
In: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)
7. BARDANA jr., E.J., GERBER, J.D., CRAIG, S. and CIANCIULLI, F.D.: The general and specific humoral immune response to pulmonary aspergillosis.
Amer. Rev. resp. Dis. 112: 799-805 (1975)
8. BARTHE, J.: Influence du traitement antibiotique sur la flore à levures des selles et de l'exploration.
Path. Biol. 16: 403-408 (1968)
9. BARTSCH, H.: Lungenmykosen.
Tuberkulose-Bücherei, G. Thieme, Stuttgart (1971)
10. BASSERMANN, F.J.: Untersuchungen zur Pneumonomycosis aspergillina (Virchow 1856).
Beiträge zur Klinik d. Tuberkulose 126: 155-176 (1963)
11. BENNICH, H. and JOHANSSON, S.G.O.: Immunglobulin E and immediate hypersensitivity.
Vox Sang. 19: 1-13 (1970)

12. BHATIA, V.N. and MOHAPATRA, L.N.: Experimental aspergillosis in mice. Part one: Pathogenic potential of *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*. *Mycosen* 12: 651-654 (1969)
13. BRAUNSTEINER, H. (Herausgeber): Physiologie und Pathologie der weissen Blutzellen, S. 17 ff. G. Thieme, Stuttgart (1959)
14. BRITISH MEDICAL JOURNAL (leading articles): Farmer's lung and pulmonary aspergillosis. *Brit. med. J.* 4: 597-598 (1968)
15. BUCHER, U.: Die Sputumuntersuchung bei unspezifischen Krankheiten der tiefen Luftwege. Methodik und Auswertung, S. 77. H. Huber, Bern (1965)
16. CAMPBELL, M.J. and CLAYTON, Y.M.: Bronchopulmonary aspergillosis. *Amer. Rev. resp. Dis.* 89: 186-196 (1964)
17. CAPLIN, I. and HAYNES, J.T.: Mold allergy. *Ann. Allergy* 28: 87-92 (1970)
18. CESKA, M. and LUNDKVIST, U.: A new and simple radioimmunoassay method for the determination of IgE. *Immunochemistry* 9: 1021-1030 (1972)
19. CHAKRAVARTY, S.C.: Incidence and significance of fungi in sputum in bronchopulmonary diseases. *Acta Tuberc. Scand.* 45: 295-300 (1964)
20. CHANNELL, S., BLYTH, W., LLOYD, M., WEIR, D.M., AMOS, W.M.G., LITTLEWOOD, A.P., RIDDLE, H.F.V. and GRANT, I.W.B.: Allergic alveolitis in maltworkers. *Q. J. Med.* 38: 351-376 (1969)
21. CHAN-YEUNG, M., CHASE, W.H., TEAPP, W. and GRZYBOWSKI, S.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 59: 33-39 (1971)
22. CHAPMAN, J.S. and CLARK, J.: Components of fungi in relation to eosinophilia. *Amer. Rev. resp. Dis.* 97: 399-405 (1968)
23. CITRON, K.M.: Respiratory fungi allergy and infection. *Proc. roy. Soc. Med.* 68/9: 587-591 (1975)
24. COOMBS, R.R.A. and GELL, P.G.H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hy-

persensitivity and disease.

In: GELL, P.G.H., COOMBS, R.R.A. and LACHMANN, P.J. (1975)

25. CROFTON, J. and DOUGLAS, A.: Respiratory diseases.
First edition, pp. 286.
Blackwell Scientific Pub., Oxford (1969)
26. DAVIES, R.R.: The aerobiology of Davos and its relation
to treatment in alpine resort. (Abstract).
Acta allerg. 23: 321 (1968)
27. DAVIES, R.R.: Aerobiology and the relief of asthma in an
alpine valley.
Acta allerg. 24: 377-395 (1969a)
28. DAVIES, R.R.: Climate and topography in realltion to aero-
allergens at Davos and London.
Acta allerg. 24: 396-409 (1969b)
29. DAVIES, R.R.: Climate, topography and aero-allergens.
In: Airborne transmission and airborne
infection, VI. Internat. Sympos. Aerobio-
logy, Enschede 1972 (Utrecht), pp. 370-
371 (1973)
30. DAVIES, R.R.: Aerobiology and clinical allergy.
In: GANDERTON, M.A. and FRANKLAND, A.W. (1975)
31. DEBELIC, M.: Ein einfacher und registrierbarer inhala-
tiver Provokationstest.
Acta allerg. 23: 103-123 (1968)
32. DEBELIC, M., VIRCHOW, Chr., MOELLER, E. und LIPINSKI, Ch.:
Immunglobulin E - Diagnostische Bedeutung
der Serumspiegelbestimmung bei unspezifi-
schen Atemwegserkrankungen.
Schweiz. med. Wschr. 102: 1442-1448 (1972)
33. DRUETT, H.A.: The inhalation and retention of particles
in the human respiratory system. pp. 165-
202.
In: Airborne microbes.
Cambridge University Press, Cambridge (1967)
34. ENGLISH, M.P. and HENDERSON, A.H.: Significance and inter-
pretation of laboratory tests in pulmonary
aspergillosis.
J. clin. Path. 20: 832-834 (1967)
35. FERLINZ, R.: Lungen- und Bronchialerkrankungen. (Ein
Lehrbuch der Pneumologie). S. 236 ff.
G. Thieme, Stuttgart (1974)

36. FESTENSTEIN, G.N., LACEY, J., SKINNER, F.A., JENKINS, P.A. and PEPYS J.: Self-heating of hay and grain in dewar flasks and the development of farmer's lung antigens. *J. Gen. Microbiol.* 41: 389-407 (1965)
37. FORMAN, S.R., FINK, J.N., WANG, J. and PATTERSON, R.: Humoral and cellular immune responses in *Aspergillus fumigatus* pulmonary disease. (Abstract). *Amer. Rev. resp. Dis.* 115: 55 (1977)
38. GANDERTON, M.A. and FRANKLAND, A.W. (editors): *Allergy '74*, pp. 277-284, 303-319. (Proceeding of the Ninth European Congress of Allergy and Clinical Immunology, London, 9-13 Sept. 1974). Pitman Pub. Ltd., London (1975)
39. GELL, P.G.H., COOMBS, R.R.A. and LACHMANN, P.J. (editors): *Clinical aspects of immunology*. Third edition, pp. 764-781, 1241-1258. Blackwell Scientific Pub., London (1975)
40. GLEICH, G.J., AVERBECK, A.K. and SWFDLUND, H.A.: Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. *J. Lab. Clin. Med.* 77/4: 690-698 (1971)
41. GOLBERT, T.M. and PATTERSON, R.: Pulmonary allergic aspergillosis. *Ann. intern. Med.* 72: 395-403 (1970)
42. GREGORY, P.H.: The fungus spore: What it is and what it does. In: MADELIN, M.F. (1966)
43. GREGORY, P.H.: *Microbiology of the atmosphere*. Second edition, p. 105. Leonhard Hill, London (1973)
44. GRONEMEYER, W. und FUCHS, E.: Allergosen - Ein Kompendium, S. 1-11. K. Thomae GmbH, Biberach a.d.Riss (1974)
45. de HALLER, R.: *Immunologie des mycoses pulmonaires*. Schweiz. med. Wschr. 98: 1435-1440 (1968)
46. de HALLER, R., REUTER, F.W. und WEGMANN, T.: Taubenzüchterkrankheit und Aspergillose. - Immunologische Aspekte anhand eines Falles - Schweiz. med. Wschr. 100: 1825-1829 (1970)

47. de HALLER, R. and SUTER, F. (editors): Aspergillosis and farmer's lung in man and animal. (Proceedings of the Fourth International Symposium 7-9 Oct. 1971, Davos), pp. 1-151.
H. Huber, Bern (1974)
48. de HALLER, R.: Zum Problem der Pathogenität: Aspergillen und Candida.
Prax. Pneumol. 31: 539-545 (1977)
49. HART, R.J., PATTERSON, R. and SOMMERS, H.: Hyperimmunoglobulinemia E in a child with allergic broncho-pulmonary aspergillosis and bronchiectasis.
J. Pediatr. 89/1: 38-41 (1976)
50. HARTMANN, B., UNGER, M., DEBELIC, M. und HILPERT, P.: Blutgaswerte und Atemwegswiderstand bei Gesunden und Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen vor und nach Höhenadaptation.
Respiration 31: 7-20 (1974)
51. HEARD, B.E.: Pathologie einiger chronisch fibrosierender Lungenerkrankungen (unter besonderer Berücksichtigung klinischer Bezüge).
Internist 15/7: 346-352 (1974)
52. HELM, E.B., LUNKENBEIN, W. und STILLE, W.: Schwere Aspergillus-fumigatus-Infektionen in der Inneren Medizin.
Dtsch. med. Wschr. 99: 1807-1810 (1974)
53. HENDERSON, A.H.: Allergic aspergillosis: Review of 32 cases.
Thorax 23: 501-512 (1968)
54. HENDERSON, A.H., ENGLISH, M.P. and VECHT, R.J.: Pulmonary aspergillosis. A survey of its occurrence in patients with chronic lung disease and a discussion of the significance of diagnostic tests.
Thorax 23: 513-518 (1968)
55. HINSON, K.F.W., MOON, A.J. and PLUMMER, N.S.: Broncho-pulmonary aspergillosis (A review and report of eight new cases).
Thorax 7: 317-333 (1952)
56. HOEHNE, J.H., REED, C.E. and DICKIE, H.A.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is not rare.
Chest 63/2: 177-181 (1973)

57. HÖFER, P.W., HORBACH, L. und SCHWEISFURTH, R.: Das Krankheitsbild der Farmerlunge und seine Beziehung zu den Pilzinfektionen.
Zschr. f. klin. Med. 158: 1-21 (1964)
58. HOREJSI, M., SACH, J., TOMSIKOVA, A. and MECL, A.: A syndrome resembling farmer's lung in workers inhaling spores of *Aspergillus* and *Penicillia* moulds.
Thorax 15: 212-217 (1960)
59. HUSEBYE, K.O.: Serial studies in a case of pulmonary aspergillosis.
Dis. Chest 51: 327-332 (1967)
60. HYDE, H.A. and ADAMS, K.F.: Airborne allergens at Cardiff 1942-1959.
Acta allerg. suppl. 7: 159-169 (1960)
61. IMBEAU, S.A., NICHOLS, D., do PICO, G., BRAUN, S., FLAHEITY, D., DICKIE, H. and REED, C.: The effects of prednisone therapy for allergic aspergillosis on disease activity, serum IgE and *Aspergillus* precipitins. (Abstract).
Amer. Rev. resp. Dis. 115: 59 (1977)
62. ISHIZAKA, K. and ISHIZAKA, T.: Identification of γ E-antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol. 99/6: 1187-1198 (1967)
63. JAMESON, J.E.: Precipitins with relevance to farmer's lung and aspergillosis in normal and other sera.
J. clin. Path. 22: 519-526 (1969)
64. JIMENEZ-DIAZ, C., ALES, J.M., ORTIZ, F., LAHOZ, F., GARCIA PUENTE, L.M. and CANTO, G.: The aetiological role of molds in bronchial asthma.
Acta allerg. suppl. 7: 139-149 (1960)
65. JOHANSSON, S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma.
The Lancet 4: 951-953 (1967)
66. JOHANSSON, S.G.O.: Serum IgND levels in healthy children and adults.
Int. Arch. Allergy 34: 1-8 (1968)
67. JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H. and WIDE, L.: A new class of immunoglobulin in human serum.
Immunology 14: 265-272 (1968)

68. JORDAN, M.C., BIERMANN, C.W. and van ARSDEL, P.P.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Report of two cases and evaluation of tests for hypersensitivity. Arch. intern. Med. 128: 576-581 (1971)
69. JORDE, W. (Herausgeber): Immunologische Reaktionen auf Pilzantigene. Arbeitsgespräche 1. u. 2. Dez. 1972 in Moers. 2. Auflage (1976). Schriftreihe der Allergopharma J. Ganzer KG, Bd. 5 (1974)
70. KABE, J.: Late asthmatic reactions to inhalation of fractions from extracts of *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. Allergie u. Immunologie 20/21: 393-401 (1974/75)
71. KAPLAN, L.: Survey of airborne fungus spores of the Boston aerea in relation to inhalant allergies. Ann. Allergy 10: 109-116 (1952)
72. KELLER, R.: Immunologie und Immunpathologie. S.120-151. G. Thieme, Stuttgart (1977)
73. KENNEDY, W.P.U., MALONE, D.N. and BLYTH, W.: Necrotizing pulmonary aspergillosis. Thorax 25: 691-701 (1970)
74. KHAN, Z.U., SANDHU, R.S., RANDHAWA, H.S., MENON, M.P.S. and DUSAJ, I.S.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A study of 46 cases with special reference to laboratory aspects. Scand. J. respir. Dis. 57/2: 73-87 (1976)
75. KHAN, Z.U., SANDHU, R.S., RANDHAWA, H.S. and PARKASH, D.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a cane-sugar mill. Scand. J. respir. Dis. 58: 129-133 (1977)
76. KIMMEL, K.: A case of allergic pulmonary aspergillosis. (Abstract). Gruzlica 37: 269-273 (1969)
77. KJELLMAN, N.-I., M., JOHANSSON, S.G.O. and ROTH, A.: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin. Allergy 6/1: 51-59 (1976)

78. KLAUSTERMEYER, W.B., BARDANA, E.J. and HALE, F.C.: Pulmonary hypersensitivity to *Alternaria* and *Aspergillus* in baker's asthma. Clin. Allergy 7: 227-233 (1977)
79. KONNO, K. and SASAKI, M.: A case of allergic pulmonary aspergillosis. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univer. (Med.) 22(3-4): 61-65 (1975)
80. KSOLL, M. und HAESELER, K.: Die diagnostische Bedeutung des RAST bei Bronchialasthma. Prax. Pneumol. 31: 549-555 (1977)
81. LACEY, J.: Occupational and environmental factors in allergy. In: GANDERTON, M.A. and FRANKLAND, A.W. (1975)
82. LACEY, J. and LACEY, M.E.: Spore concentrations in the air of farm buildings. Trans. Brit. mycol. Soc. 47/4: 547-552 (1964)
83. LIEBESKIND, A.: Schimmelpilzallergie in Werkstätten. Allergie u. Asthma 11: 62-65 (1965)
84. LOEFFLER, W.: Oekologie der Pilze. In: JORDE, W. (1974)
85. LONGBOTTOM, J.L. and PEPYS, J.: Pulmonary aspergillosis: Diagnostic and immunological significance of antigens and C-substance in *Aspergillus fumigatus*. J. Pathol. Bacteriol. 88: 141-151 (1964)
86. LONGBOTTOM, J.L., PEPYS, J. and TEMPLE CLIVE, F.: Diagnostic precipitin test in *Aspergillus* pulmonary mycetoma. The Lancet 1/3: 588-589 (1964)
87. MADELIN, M.F. (editor): The fungus spore. pp. 1-13, 321-337. Butterworths, London (1966)
88. MALLEA, M., BOUTIN, C. and CHARPIN, J.: Atmospheric census of *Aspergillus* in Paris, Lyon, Marseille. In: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)
89. MALO, J.L., HAWKINS, R. and PEPYS, J.: Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. (1) Clinical and physiological findings. Thorax 32: 254-261 (1977a)

90. MALO, J.L., PEPYS, J. and SIMON, G.: Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. (2) Radiological findings. Thorax 32: 262-268 (1977b)
91. MALO, J.L., LONGBOTTOM, J., MITCHELL, J., HAWKINS, R. and PEPYS, J.: Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. (3) Immunological findings. Thorax 32: 269-274 (1977c)
92. MAUNSELI, K.: The impact of aerobiology on allergy. Acta allerg. 26/5: 329-350 (1971)
93. MCCARTHY, D.S., PEPYS, J. and BATTEN, J.: Hypersensitivity to fungi in cystic fibrosis. Proc. Fifth Intern. Cystic Fibrosis Conf. Cambridge, paper No. 19: 194-204 (1969)
94. MCCARTHY, D.S. and PEPYS, J.: Cryptogenic pulmonary eosinophilias. Clin. Allergy 3/3: 339-351 (1973)
95. MCCARTHY, D.S. and PEPYS, J.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clinical immunology: (1) Clinical features. Clin. Allergy 1/3: 261-286 (1971a)
96. MCCARTHY, D.S. and PEPYS, J.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clinical immunology: (2) Skin, nasal and bronchial tests. Clin. Allergy 1/4: 415-432 (1971b)
97. MEARNS, M., YOUNG, W. and BATTEN, J.: Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. Thorax 20: 385-392 (1965)
98. MEARNS, M., LONGBOTTOM, J. and BATTEN, J.: Precipitating antibodies to *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. The Lancet 1: 538-539 (1967)
99. MEMON, N.A. and ATKINSON, G.W.: Characterization and purification of precipitating antigens of *Aspergillus fumigatus*. (Abstract). Amer. Rev. resp. Dis. 115: 65 (1977)
101. MINTZER, R.A., ROGERS, L.F., KRUGLIK, G.D., NEIMAN, H.L. and ROSENBERG, M.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: The spectrum of radiologic findings. (Abstract). Amer. Rev. resp. Dis. 115: 67 (1977)

102. MISHRA, S.K., STAIB, F., KRUMHAAR, D. STEFFEN, J., VOIGT, R. und ABEL, Th.: Aspergillus-Serumpräzipitine bei Patienten einer Lungenklinik. Dtsch. med. Wschr. 101: 1377-1381 (1976)
103. MITCHELL, R.J.: Retention of aerosol particles in the respiratory tract. (A review). Amer. Rev. Tuberc. 82: 627-639 (1960)
104. MORR, H., HAIN, E. und WICHERT, P. von: Präcipitierende spezifische Antikörper in der Diagnostik allergischer Lungenerkrankungen. Pneumonologie 150: 245-251 (1974)
105. MORR, H. and WICHERT, P. von: Clinical aspects and diagnosis of allergic alveolitis. Demonstrated on the example of bronchopulmonary allergic aspergillosis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80: 914-916 (1974)
106. MULLINS, J., HARVEY, R. and SEATON, A.: Sources and incidence of airborne Aspergillus fumigatus (Fres.). Clin. Allergy 6/3: 209-217 (1976)
107. MUELLER, U., de HALLER, R. and GROB, P.J.: Serological investigations in 15 cases of bird fanciers disease. Int. Archs. Allergy Appl. Immun. 50: 341-358 (1976)
108. MUELLER, E. und LOEFFLER, W.: Mykologie. S. 9 u. 104. G. Thieme, Stuttgart (1968)
109. NOBLE, W.C. and CLAYTON, Y.M.: Fungi in the air of hospital wards. J. gen. Microbiol. 32: 397-402 (1963)
110. OWEN, G.C., GLASSNER, D.M. and FINK, J.N.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis of prolonged duration. Clin. Allergy 4/2: 141-147 (1974)
111. PALMER, V.: Diskussionsbeitrag. S.33. In: JORDE, W. (1974)
112. PATTERSON, R., FINK, J.N., PRUZANSKY, J.J., REED, C., ROBERTS, M., SLAVIN, R. and ZEISS, C.R.jr. Serum immunoglobulin E in pulmonary allergic aspergillosis. (Abstract). J. Allergy Clin. Immunol. 49: 98-99 (1972)

113. PATTERSON, R., FINK, J.N., PRUZANSKY, J.J., REED, C., ROBERTS, M., SLAVIN, R. and ZEISS, C.R.jr.: Serum Ig levels in pulmonary allergic aspergillosis and certain other lung diseases with special reference to IgE. Amer. J. Med. 54: 16-22 (1973)
114. PATTERSON, R. and ROBERTS, M.: IgF and IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus* in sera of patients with bronchopulmonary aspergillosis. Int. Arch. Allergy. & Appl. Immunol. 46: 150-160 (1974)
115. PATTERSON, R., SOMMERS, H. and FINK, J.N.: Farmer's lung following inhalation of *Aspergillus flavus* growing in mouldy corn. Clin. Allergy 4/1: 79-86 (1974)
116. PAUWELS, R., STEVENS, E.M. and van der STRAETEN, M.: IgE antibodies in bronchopulmonary aspergillosis. Ann. Allergy 37: 195-200 (1976)
117. PEPYS, J., RIDDLE, R.W., CITRON, K.M., CLAYTON, Y.M. and SHORT, E.J.: Clinical and immunologic significance of *Aspergillus fumigatus* in the sputum. Amer. Rev. resp. Dis. 80: 167-180 (1959)
118. PEPYS, J.: Precipitins against *Aspergillus*. Amer. Rev. resp. Dis. 90: 465-467 (1964)
119. PEPYS, J.: Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. Monographs in allergy vol. 4, pp. 1-70. S. Karger, Basel (1969)
120. PEPYS, J.: Immunopathology of allergic lung disease. Clin. Allergy 3: 1-22 (1973)
121. PEPYS, J.: Immunologic approaches in pulmonary disease caused by inhaled materials. Ann. N. Y. Academy Scien. 221: 27-37 (1974a)
122. PEPYS, J.: Therapy of aspergillosis, clinical aspects. In: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974b)
123. PEPYS, J. and HUTCHCROFT, B.J.: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Amer. Rev. resp. Dis. 112: 829-859 (1975)

124. PEPYS, J. and TURNER-WARWICK, M.: The lung in allergic disease.
In: GELL, P.G.H., COOMBS, R.R.A. and LACHMANN, P.J. (1975)
125. POLEMANN, G., WEGMANN, T. und STAMMLER, A.: Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten. S. 10-13, 272-275.
G. Thieme, Stuttgart (1961)
126. PRINCE, H.E. and MORROW, M.B.: The diagnosis of mold allergy.
Ann. Allergy 25: 337-341 (1967)
127. PRINCE, H.E. and MAYER, G.H.: An up-to-date look at mold allergy.
Ann. Allergy 37: 18-25 (1976)
128. RAPER, K.B. and FENNELL, D.I.: The genus *Aspergillus*. pp. IX, 238-268, 600-601.
Williams & Wilkins, Baltimore (1965)
129. REED, C.E., DICKIE, H. and HOEHNE, J.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is not rare. (Abstract).
J. Allergy Clin. Immunol. 49: 99 (1972)
130. RENOVANZ, H.D.: Umweltfaktoren und Reaktionsorgan Lunge.
Med. Mschr. 27/8: 337-339 (1973)
131. RENOVANZ, H.D. und DOBAY, E.: Die häufiger auftretenden Lungenmykosen und ihre antimykotische Behandlung, S. 19 ff.
Schwarzbeck, München (1977)
132. REYES, A.C., UYENCO, F.R., PUNSALANG, A.P. jr., FONTANILLA, E. and LOPEZ, S.: Atmospheric mold spore count in Cebu City, Philippines.
Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth. 1: 263-269 (1970)
133. RHUDY, J., BURRELL, R.G. and MORGAN, W.K.: Yet another cause of allergic alveolitis.
Scand. J. respir. Dis. 52: 177-180 (1971)
134. RIDDLE, H.F.V., CHANNELL, S., BLYTH, W., WEIR, D.M., LLOYD, M., AMOS, W.M.G. and GRANT, I.W.B.: Allergic alveolitis in a maltworker.
Thorax 23: 271-280 (1968)
135. RILEY, D.J., MACKENZIE, J.W., UHLMAN, W.E. and EDELMAN, N.H.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Evidence of limited tissue invasion
Amer. Rev. resp. Dis. 111: 232-236 (1975)

136. ROMANSKI, B.: Untersuchungen über die Häufigkeit der Allergie gegen Schimmelpilzsporen bei Asthmakranken in den polnischen See-Städten.
Allergie & Asthma 12: 127-133 (1966)
137. ROWE, D.S.: Radioactive single radial diffusion: A method for increasing the sensitivity of immunochemical quantification of protein in agar gel.
Bull. Hlth. Org. 40: 613-616 (1969)
138. RUPPERT, V.: Asthmafibel. S. 144.
Schwarzbeck, München (1975)
139. SAFIRSTEIN, B.H., d'SOUZA, M.F., SIMON, G., TAI, F.P. and PEPYS, J.: Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis.
Amer. Rev. resp. Dis. 108: 450- 459 (1973)
140. SAFIRSTEIN, B.H.: Aspergilloma consequent to allergic bronchopulmonary aspergillosis.
Amer. Rev. resp. Dis. 108: 940-943 (1973)
141. SCADDING, J.G.: The bronchi in allergic aspergillosis.
Scand. J. Resp. Dis. 48: 372-377 (1967)
142. SCHERRER, M.: Zur Klinik der exogenen allergischen Alveolitis.
Pneumonologie 151: 95-103 (1974)
143. SCHLATTER, Ch.: Mykotoxine - ein altes Problem erneut von grosser Bedeutung.
Chem. Rundschau Bd. 30(22): 50 (1977)
144. SCHOLER, H.J.: Erregernachweis bei bronchopulmonalen Mykosen.
Schweiz. med. Wschr. 98: 1440-1447 (1968)
145. SCHOLER, H.J.: Thermophilia (thermotolerance) of the aspergilli in relation to their pathogenicity.
In: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)
146. SCOTT, E.N., FELTON, F.G. and MUCHMORE, H.G.: Serologic evaluation of Aspergillus in human disease. (Abstract).
Amer. Rev. resp. Dis. 113: 67 (1976)
147. SEATON, A. and MULLINS, J.: Fungal spores in the human lung. (Abstract).
Clin. Allergy 7/3: 300 (1977)
148. SEFLIGER, H.P.R.: Probleme der Aspergillose.
Fortschr. Med. 90: 279-280 (1972)

149. SEELIGER, H.P.R.: Diskussionsbeitrag. S. 32 ff.
In: JORDE, W. (1974)
150. SHAW, R.R., PAULSON, D.L. and KEE, J.L.: Mucoid impaction of the bronchi: A study of 36 cases.
Amer. Rev. Tuberc. 76: 970-982 (1957)
151. SKOBEL, P.: Die Klinik der vorwiegend in Europa vorkommenden Lungenmykosen.
In: BARTSCH, H. (1971)
152. SLAVIN, R.G., STANCZYK, D.J., LONIGRO, A.J. and BROWN, G.O.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, a North American rarity.
Amer. J. Med. 47: 306-313 (1969)
153. SLAVIN, R.G.: Immunologically mediated lung diseases. Extrinsic allergic alveolitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis.
Postgrad. Med. 59/4: 137-141 (1976)
154. SORENSON, W.G., BULMER, G.S. and CRIEP, L.H.: Airborne fungi from five sites in the continental United States and Puerto Rico.
Ann. Allergy 33: 131-137 (1974)
155. SPOTNITZ, M. and OVERHOLT, E.L.: Mucoid impaction of the bronchi associated with Aspergillus.
Dis. Chest 52/1: 92-96 (1967)
156. STAIB, F.: Aspergillus fumigatus in der Ausatemungsluft eines Arztes.
Dtsch. med. Wschr. 99: 1804-1807 (1974)
157. STARK, J.: Allergic pulmonary aspergillosis successfully treated with inhalation of Nystatin. (Abstract).
Amer. Rev. resp. Dis. 96: 185 (1967)
158. STIX, E.: Vorkommen von Pollen und Sporen in der Luft.
In: "Allergien durch Pollen und Sporen", herausgegeben von der DFG-Kommission zur Erforschung der Luftverunreinigung.
Mitt. VI: 46-77 (1970)
159. STIX, E.: Pilzsporengehalt der Luft in München.
Münch. med. Wschr. 119: 79-82 (1977)
160. STORCK, H.: Allergie - Theorie und Praxis. S. 44 ff.
H. Huber, Bern (1973)

161. STRIMLAN, C.V., DINES, D.E., SULLIVAN, R.F., ROBERTS, G.D. and SHEEHAN, W.C.: The clinical significance of *Aspergillus* species cultured from the respiratory tract. (Abstract).
Amer. Rev. resp. Dis. 115: 168 (1977)
162. SYMMERS, W.St.C.: Diskussionsbeitrag im Rahmen von Vorträgen und Rundtischgesprächen anlässlich der Frühjahrstagung der Rhein.-Westf. Vergg. f. Tuberkulose- u. Lungenheilkunde, Düsseldorf, 14.3. 1970.
In: "Atemwegs-Obstruktion: *Aspergillus*-Genese beachten".
Selecta 21: (1970)
163. SYMMERS, W.St.C.: Histopathology of aspergillosis of the respiratory system.
In: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)
164. TURNER, K.J., O'MAHONY, J., WETHERALL, J.D. and ELDER, J.: Hypersensitivity studies in asthmatic patients with bronchopulmonary aspergillosis.
Clin. Allergy 2/4: 361-372 (1972)
165. TURNER, K.J., ELDER, J.L., O'MAHONY, J. and JOHANSSON, S.G.O.: The association of lung shadowing with hypersensitivity responses in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis.
Clin. Allergy 4/2: 149-160 (1974)
166. TURNER-WARWICK, M.: The response of the lung to inhaled particulates. III. Allergens.
In: LANE, D.J. (editor): Respiratory disease. Chapter 8, pp. 165-186.
W. Heinemann Med. Books Ltd., London (1976)
167. URBANEK, R. und KARITZKY, D.: IgE (PRIST) bei Hauterkrankungen im Kindesalter.
Vortrag in Locarno 1977, Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie. (1977)
168. VALLERY-RADOT, P. et GIROUD, P.: Sporomycose des producteurs de grains.
Bull. Soc. Méd. Hôp. 52/1: 1632-1645 (1928)

169. VERVLOET, D., FUSITA, Y., WYPYCH, J.I., REISMANN, R.E. and ARBESMAN, C.E.: The inhibitory effect of serum factors on measurement of IgE Aspergillus antibodies by RAST. Clin. Allergy 4/4: 359-369 (1974)
170. VIRCHOW, Chr., MOELLER, E. und DEBELIC, M.: IgE-Serumspiegelbestimmungen bei obstruktiven Atemwegsleiden. Pneumonologie 145: 428-440 (1971)
171. VIRCHOW, Chr., MOELLER, E. und DEBELIC, M.: Immunglobulin E bei Asthma bronchiale allergicum. Dtsch. med. Wschr. 97: 1024-1028 (1972)
172. VIRCHOW, Chr.: Intrinsic Asthma. Prax. Pneumol. 27: 578-591 (1973)
173. VIRCHOW, Chr., ROTH, A., DEBELIC, M. und MOELLER, E.: Radio-Allergo-Sorbent-Test (R.A.S.T.) bei Schimmelpilzsporensensibilisierung. Prax. Pneumol. 29: 555-568 (1975)
174. WARNOCK, M.L., FENNESSY, J. and RIPPON, J.: Chronic eosinophilic pneumonia, a manifestation of allergic aspergillosis. Amer. J. Clin. Pathol. 62/1: 73-81 (1974)
175. WARREN, C.P.W., TAI, E., BATTEN, J.C., HUTCHCROFT, B.J. and PEPYS, J.: Cystic fibrosis - immunological reactions to Aspergillus fumigatus and common allergens. Clin. Allergy 1: 1-12 (1975)
176. de WECK, A.: Diskussionsbeitrag. S. 127. In: de HALLER, R. and SUTER, F. (1974)
177. WEGMANN, T.: Neues über Mykosen. Schweiz. med. Wschr. 98: 374-377 (1968)
178. WEINER, A.: Occupational bronchial asthma in a baker due to Aspergillus. A case report. Ann. Allergy 18: 1004-1007 (1960)
179. van der WERFF, P.J.: Einige Bemerkungen über Allergene des Atmungssystems und Mikroaerobiologie. Allergie u. Asthma 12ä 46-52 (1966)
180. WERNER, M. und RUPPERT, V.: Praktische Allergie-Diagnostik. G. Thieme, Stuttgart (1968)
181. WETTENGEL, R.: Allergische Pneumonien durch Pilzantigene vom Typ III. - Diskussionsbeitrag.

S. 47-60.
In: JORDE, W. (1974)

182. WICHERT, P.von und MORR, H.: Allergische Alveolitiden, exogen verursachte und immunologisch vermittelte Erkrankungen des Lungenparenchyms.
Prax. Pneumol. 31: 917-924 (1977)
183. WIDE, L., BENNICH, H. and JOHANSSON, S.G.O.: Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies.
The Lancet: 1105-1107 (25.11.1967)
184. WIDE, L. and PORATH, J.: Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies.
Biochem. biophys. Acta 130: 257-259 (1966)
185. WOLF, F.T.: Observations on an outbreak of pulmonary aspergillosis.
Mycopath. Mycol. appl. 38: 359-361 (1969)
186. WORTMANN, F.: Untersuchungen über den Gehalt der Luft an Schimmelpilzsporen in Basel und Samaden (Engadin).
Acta allerg. 9: 45-52 (1955)
187. WORTMANN, F.: Diagnostik und Therapie von Pilzsporenallergien vom Typ I.
In: JORDE, W. (1974)
188. WUETHRICH, B.: Zur Byssinose (Baumwollstaublunge) - Handelt es sich um eine Arthus-Reaktion?
Schweiz. med.Wschr. 99: 1041-1051 (1969)
189. WUETHRICH, B. und KOPPER, E.: Ergebnisse der IgE-Serumspiegel-Bestimmungen und ihre klinische Bedeutung.
Schweiz. med. Wschr. 104: 1437-1443, 1489-1494 (1974)
190. WUETHRICH, B.: Klinische Erfahrungen mit dem RIST-Test. (Vortrag).
RAST-Symposium: Neuere Methoden der Allergiediagnose. Bern, 5.5. 1977
191. YOUNG, R.C., VOGEL, C.L. and deVITA, V.T.: Aspergillus lobar pneumonia.
JAMA 208/7: 1156-1162 (1969)
192. YUNGINGER, J.W. and GLEICH, J.G.: Seasonal changes in IgE and nasal IgE concentrations.
J. Allergy Clin. Immunol. 51/3: 174-186 (1973)

193. ZELLNER, S.R., SELBY, J.B. and LOUGHRIN, J.J.: Aspergillosis, an unusual presentation.
Amer. Rev. resp. Dis. 100: 217-220
(1969)
194. ZELLWEGER, J.P. et FAVEZ, G.: Un cas d'aspergillose bronchopulmonaire évoluant de puis 24 ans.
Schweiz. med. Wschr. 107: 190-191
(1977)
195. ZHUKOVA, A.I. and KONDRATIEV, I.I.: The species composition of the atmosphere near ground level over Moscow. (Translation).
Mikrobiologiya 33/6: 1022-1026 (1964)

LEBENS LAUF

- 29.08.1947 geboren in Berlin-Schmargendorf als ältestes von vier Kindern des Facharztes für Innere Krankheiten Dr. med. Waldemar Loytved und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Mussehl.
- 1954-1958 Grundschule in Berlin (West).
- 1958-1963 altsprachliches Gymnasium zu Berlin-Steglitz. Anschliessend Umzug nach Detmold.
- 03.07.1967 Reifeprüfung am Leopoldinum I in Detmold.
- 1967-1968 freiwilliger Friedensdienst in Israel.
- 15.11.1968 Immatrikulation an der Freien Universität Berlin im Studienfach Medizin.
- 17.09.1971 ärztliche Vorprüfung an der FU-Berlin.
- 1971-1974 studentische Hilfskraft am Institut für Biochemie und Molekularbiologie der FU-Berlin. Famulaturen in Berlin (West), Warwick/England, Kraków/VR Polen und Montreal/Kanada.
- 21.02.1975 ärztliche Prüfung in Berlin (West).
- 1975-1976 Medizinalassistentenzeit an der Universität Sacro Cuore in Rom/Italien (Pathologie), in der Klinik Ost in Flensburg (Chirurgie), im Zentral-krankenhaus St.-Jürgen-Str. in Bremen (Innere Medizin) und in der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang/Schweiz (Asthma und Allergie).
- 19.05.1976 Approbation als Arzt.
- Assistenzarzt an der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang/Schweiz.
- 01.07.1978 Assistenzarzt am Zentrum Innere Medizin der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg im Breisgau.

DANKSAGUNG

Für das gestellte Thema, für wissenschaftlichen Rat und zahlreiche Anregungen möchte ich

Herrn Dr. med. Christian Virchow, Chefarzt der Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang

sehr herzlich danken. In allen wichtigen Phasen der Arbeit wurde mir seine hilfreiche Unterstützung und Ermutigung zuteil.

Mein besonderer Dank für die freundliche Annahme des Themas gilt

Herrn Professor Dr. med. Gert Kunkel, leitender Arzt der Abteilung für klinische Immunologie und Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin.

In dankenswerter Weise habe ich bei der Anfertigung der Arbeit die sachkundige Beratung und entgegenkommende Hilfe von Frau Schimmelpfeng, Frau Bieri und Frau Fuchshuber erhalten.

